

TESIS DOCTORAL

ESTUDIO DE LA POBLACIÓN CON ENFERMEDAD DE FABRY EN ESPAÑA. ANÁLISIS DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE SUSTITUCIÓN ENZIMÁTICA.

MÓNICA ANGÉLICA LÓPEZ RODRÍGUEZ

MADRID, 2006

Reg. F.M. 25.835

DIRECTOR DE TESIS

PROFESOR DR. FRANCISCO JAVIER BARBADO HERNÁNDEZ



Reunido el Tribunal que suscribe en el día de la
fecha, acordo calificar la presente Tesis Doctoral
con la censura de SOBRESALIENTE CON LAUDE POR UNANIMIDAD
Madrid, 24 de Abril de 2006

Prof. Presidente Juan José Vázquez Rodríguez

Dr. Abelardo García de Lorenzo Mateo

Dr. Guillen Pintos Morell

Dr. Juan Manuel Guzmán Vales

Dr. Jorge Francisco Gómez Cerezo

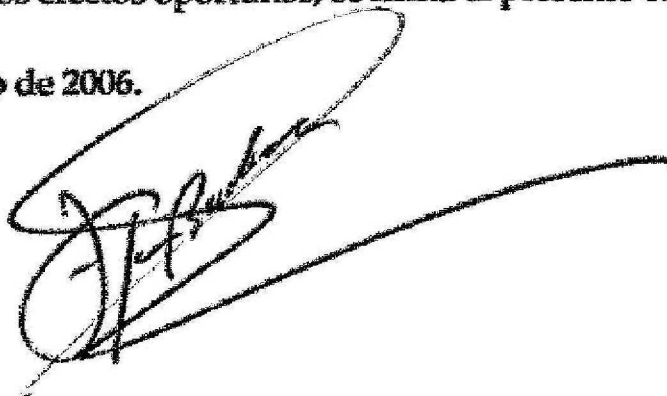
El Tribunal que suscribe en el día de la
fecha, acordó calificar la presente Tesis Doctoral
con la censura de SOBRESALIENTE CON LAUDE
POR UNANIMIDAD
Madrid, 24 de Abril de 2006

**FRANCISCO JAVIER BARBADO HERNÁNDEZ, DOCTOR EN MEDICINA Y
CIRUGÍA Y PROFESOR ASOCIADO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA
DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

CERTIFICA QUE:

Doña MÓNICA ANGÉLICA LÓPEZ RODRÍGUEZ ha realizado bajo mi
dirección el proyecto de investigación titulado "ESTUDIO DE LA POBLACIÓN
CON ENFERMEDAD DE FABRY EN ESPAÑA. ANÁLISIS DE LA RESPUESTA
AL TRATAMIENTO DE SUSTITUCIÓN ENZIMÁTICA". Este trabajo reúne el
interés y requisitos legales para optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que conste a los efectos oportunos, se firma el presente certificado
en Madrid, a 28 de febrero de 2006.



Fdo. FRANCISCO JAVIER BARBADO HERNÁNDEZ

A David

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Francisco Javier Barbado Hernández, Director de esta Tesis Doctoral, por su fe y entusiasmo demostrados en este proyecto desde el principio. Sus brillantes aportaciones e ideas han resultado de gran utilidad en la elaboración de esta Tesis y, por supuesto, más allá de ella.

Al Prof. Juan José Vázquez Rodríguez, Jefe de Servicio de Medicina Interna, por su apoyo incondicional en la realización de este proyecto, y por el privilegio intelectual que supone trabajar cerca de maestros a los que admirar.

Al Dr. Jorge Gómez Cerezo, porque me ha inculcado el interés por la ciencia, la medicina basada en la evidencia y ha fomentado siempre, desde su excelente y particular modelo de docencia, la investigación como elemento cotidiano en mi trabajo.

A mi esposo, David, por haber aceptado y, sobre todo, entendido mis "ausencias" durante el tiempo de elaboración de esta Tesis.

A mis padres, Pedro y Pilar, a mi hermana, Cheche, al resto de mi familia y a mis amigos, por creer en mí.

A Elia Pérez y Rosario Madero, del Departamento de Estadística del Hospital Universitario La Paz, por su inestimable ayuda en el análisis estadístico de los resultados, y en las clases "colaterales" de reciclaje que recibí de Bioestadística.

A la Dra. Julia García Consuegra, iniciadora del estudio de la enfermedad de Fabry en el Hospital Infantil de LA Paz, por su excelente disposición para colaborar con nosotros.

A la Dra. Amparo Chabás, por el trabajo realizado en el análisis genético de los enfermos de Fabry en España.

A Juan Ferrero y Tránsito Olay, por las facilidades que me han dado en la búsqueda y actualización bibliográfica.

A todos los médicos que tienen o han tenido pacientes con enfermedad de Fabry, incluidos en Fabry Outcome Survey (FOS) en España, por su colaboración desinteresada al permitir conocer al detalle todos los datos de sus pacientes.

Y por supuesto, a todos los pacientes con enfermedad de Fabry en España, porque ellos son la auténtica realidad de este trabajo. Si la modesta aportación de esta Tesis supone algún beneficio en sus vidas, será mi mayor recompensa. Ellos son un estímulo constante en mi labor de investigación y superación en este campo.

*Un día de viento, dos hombres discutían
acerca de un árbol. El primero decía: "Te digo que
lo que se mueve es el árbol, no el viento". El
segundo decía: "Y yo te digo que lo que se mueve
es el viento, no el árbol". Un tercer hombre pasó
por allí y dijo: "No se mueve el viento, ni tampoco
el árbol. Son vuestras mentes las que se mueven".*

Proverbio Zen

ÍNDICE

	PÁGINA
I. INTRODUCCIÓN	13
I.1. Enfermedades raras: concepto y perspectiva general	14
I.2. Enfermedades de depósito lisosomal	17
I.3. Enfermedad de Fabry.	20
I.3.1. Concepto y definición	20
I.3.2. Incidencia	21
I.3.3. Historia	22
I.3.4. Genética	24
I.4. Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Fabry	26
I.4.1. Dolor	28
I.4.2. Lesiones cutáneas y anexiales	30
I.4.3. Fiebre	32
I.4.4. Lesiones oculares	32
I.4.5. Manifestaciones renales	34
I.4.6. Manifestaciones cardíacas	36
I.4.7. Manifestaciones cerebrovasculares	37
I.4.8. Manifestaciones digestivas	38
I.4.9. Manifestaciones respiratorias	39
I.4.10. Manifestaciones del aparato locomotor	39
I.4.11. Otras manifestaciones clínicas	40

	PÁGINA
I.5. Asociación de las enfermedades del colágeno-vascular con la enfermedad de Fabry	41
I.6. Enfermedad de Fabry como pseudovasculitis	43
I.7. Enfermedad de Fabry en España	45
I.8. Diagnóstico	47
I.8.1. Diagnóstico clínico	47
I.8.2. Diagnóstico bioquímico	47
I.8.3. Diagnóstico de genética molecular	48
I.8.4. Diagnóstico prenatal	49
I.9. Tratamiento	50
I.9.1. Terapia de sustitución enzimática: una realidad	50
I.9.2. Tratamiento sintomático	51
I.9.3. Terapia génica	53
I.9.4. Consejo genético	54
I.9.5. Perspectivas terapéuticas	54
II. HIPÓTESIS GENERAL	56
III. OBJETIVOS	58
III.1. Objetivo principal	59
III.2. Objetivos secundarios	60

	PÁGINA
IV. PACIENTES Y MÉTODO	61
IV.1. Diseño y ámbito de estudio	62
IV.2. Pacientes	64
IV.2.1. Sujetos de estudio	64
IV.2.2. Criterios de inclusión	65
IV.2.3. Criterios de exclusión	65
IV.2.4. Grupo control	66
IV.2.5. Estratificación de los enfermos	66
IV.3. Metodología	67
IV.3.1. Procedimiento	67
IV.3.2. Método estadístico	71
IV.3.3. Consideraciones éticas	72
V. RESULTADOS	74
V.1. Estudio descriptivo	75
V.1.1. Datos demográficos	75
V.1.2. Datos clínicos	78
V.1.3. Datos genéticos	86
V.1.4. Estudio descriptivo en mujeres	87
V.2. Estudio analítico	93
V.2.1. Datos bioquímicos y hematológicos	93
V.2.2. Técnicas de imagen	97

	PÁGINA
V.2.3. Comparación de la expresividad	
clínico-biológica entre hombres y mujeres	99
V.2.4. Comparación de la expresividad	
clínico-biológica entre tratados y	
no tratados con TSE.	100
V.2.5. Respuesta al tratamiento	104
VI. DISCUSIÓN	110
VI.1. Demografía y expresividad clínico-biológica	
y genética	111
VI.2. Expresividad clínica en el sexo femenino	122
VI.3. Comparación entre tratados y no tratados con TSE	126
VI.4. Respuesta al tratamiento de sustitución enzimática	130
VII. CONCLUSIONES	135
VIII. BIBLIOGRAFÍA	138
IX. ANEXOS	
Anexo 1: Abreviaciones	153
Anexo 2: Modelo Protocolo FOS Nacional	158
Anexo 3: Consentimiento informado	167
Anexo 4: Cuestionarios de Escalas de Dolor y	
Calidad de Vida	170

I. INTRODUCCIÓN

I.1.- ENFERMEDADES RARAS: CONCEPTO Y PERSPECTIVA GENERAL

En la década de los años 60 aparecen en Europa las primeras referencias bibliográficas en torno al concepto de enfermedad rara (ER) (1). Pero es en 1984 cuando se intenta dar la primera definición de este término. Se entiende por ER aquella que afecta a menos de 200.000 personas en todo el mundo, o bien a más de 200.000 pero sin expectativas razonables de tratamiento (2). La Unión Europea, afina algo más en este concepto y define las ER como los procesos patológicos cuya prevalencia es menor de 5 por cada 10.000 habitantes (3).

Existen de 5.000 a 6.000 ER documentadas, aunque es muy complejo hacer un cálculo exacto, ya que cada día los avances en Genética Molecular son mayores. Por tanto, según este criterio y los datos demográficos de que se dispone, se estima que habría unos 20 millones de europeos afectados. En España, se manejan cifras potenciales de unas 20.000 familias afectadas directamente, es decir, cientos de miles de personas (3).

Una idea mantenida en el tiempo es que la mayoría de las ER son hereditarias, aunque sería más correcto afirmar que la mayoría tienen un defecto genético asociado. Son, por lo general, enfermedades crónicas que

producen una elevada morbilidad prematura, además de un alto grado de discapacidad y deterioro muy importante en la calidad de vida de estos pacientes y sus familiares.



Su diagnóstico suele ser complicado, no sólo por la sintomatología insidiosa e inespecífica que presentan de forma habitual y que puede llevar a retraso o errores en el diagnóstico, sino porque a veces, las técnicas que requieren son muy costosas y de difícil acceso.

En España, la investigación en enfermedades raras todavía es escasa, como han demostrado Escudero Gómez y cols (4). Por ello, se hacen necesarios esfuerzos importantes encaminados al desarrollo y potenciación de la investigación en este campo.

El principal problema con el que nos encontramos es la repercusión sociosanitaria que suponen estas enfermedades. La falta de inversiones y la escasa sensibilización de las distintas áreas implicadas, hacen que los efectos de las ER parezcan mucho mayores en quienes las padecen, directa o indirectamente. El escaso número de afectados por una misma ER es insuficiente para impulsar nuevas formas de detección, tratamiento y prevención, lo que agrava todavía más el problema para los pacientes. En los últimos años, la Unión Europea está impulsando la investigación, la formación

de profesionales, el conocimiento y la divulgación de estas enfermedades. La solución es compleja, y precisa la colaboración conjunta de instituciones públicas, investigadores, facultativos, empresas farmacéuticas y asociaciones de pacientes (5).

En nuestro medio, recientemente se ha creado el Instituto de Investigaciones de Enfermedades Raras (Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo) que, entre otras actividades, ha publicado una Guía-Manual con un enfoque práctico de las enfermedades raras (6).

Dentro de este amplio campo de las ER tienen gran interés las enfermedades por depósito lisosomal, grupo donde destaca la enfermedad de Fabry, que es el objeto de estudio de este trabajo.

I.2.- ENFERMEDADES DE DEPÓSITO LISOSOMAL

Un grupo de ER cada vez más conocido y estudiado son las enfermedades de depósito lisosomal. Los lisosomas son vesículas pequeñas que se suelen formar en el aparato de Golgi. Son, en esencia, bolsas de enzimas hidrolíticas envueltas en membranas que las separan del resto de la célula. Los lisosomas tienen como misión principal intervenir en la degradación de proteínas, polisacáridos y lípidos (fig 1) (7).

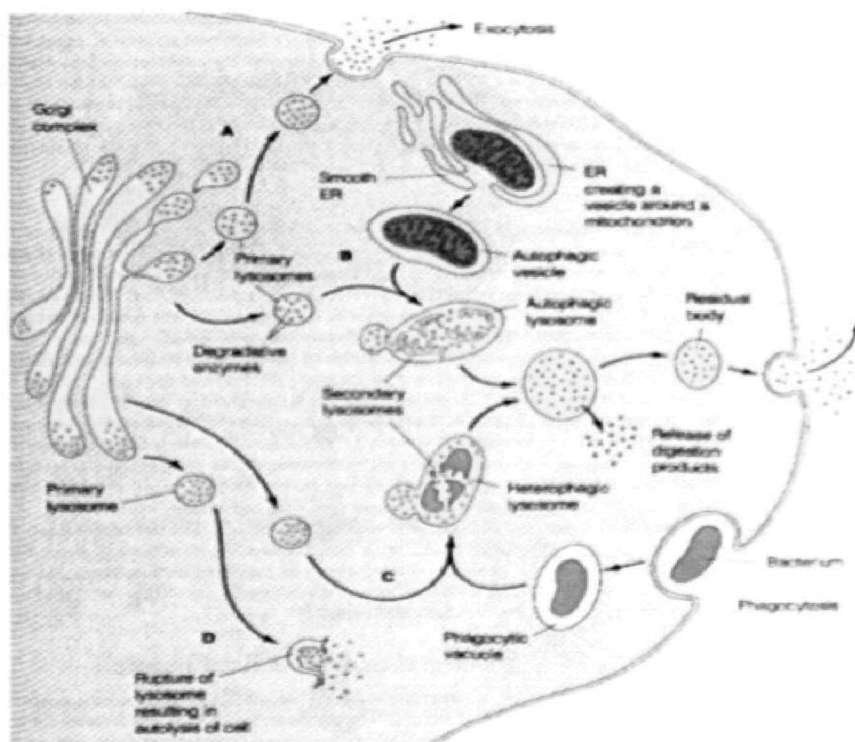


Fig 1.- Estructura y función de los lisosomas en la célula

Las enfermedades lisosomales son un amplio grupo de enfermedades genético-hereditarias en las que existe una deficiencia de alguna enzima lisosomal o de ciertas proteínas transportadoras. Se trata de una familia de más

de 60 enfermedades genéticas distintas, cada una de las cuales se debe a un defecto específico en la función lisosomal. Estos defectos genéticos llevan a la acumulación en los lisosomas de sustancias que normalmente serían degradadas. Por todo ello, estos trastornos han sido también denominados enfermedades del llamado "tráfico del aparato de Golgi" (8).

Casi la totalidad de estas entidades clínicas tiene una herencia autosómica recesiva, como por ejemplo, la enfermedad de Gaucher, de Tay-Sachs, de Niemann-Pick, etc. Sólo la enfermedad de Fabry (EF) y el síndrome de Hunter (mucopolisacaridosis tipo II) tienen un patrón de herencia ligado al cromosoma X. La incidencia de las enfermedades de depósito lisosomal de 1 por cada 7000-8000 recién nacidos vivos (9, 10).

Las enfermedades de depósito lisosomal pueden clasificarse según el tipo de material que se acumula (por ejemplo, trastornos del depósito lipídico, mucopolisacaridosis, glucoproteínosis, etc.), aunque muchas de estas situaciones muestran evidentes similitudes. De hecho, la alteración en una única ruta metabólica puede originar distintos trastornos, dependiendo del lugar de dicha ruta en que se produzca el defecto genético (fig 2).

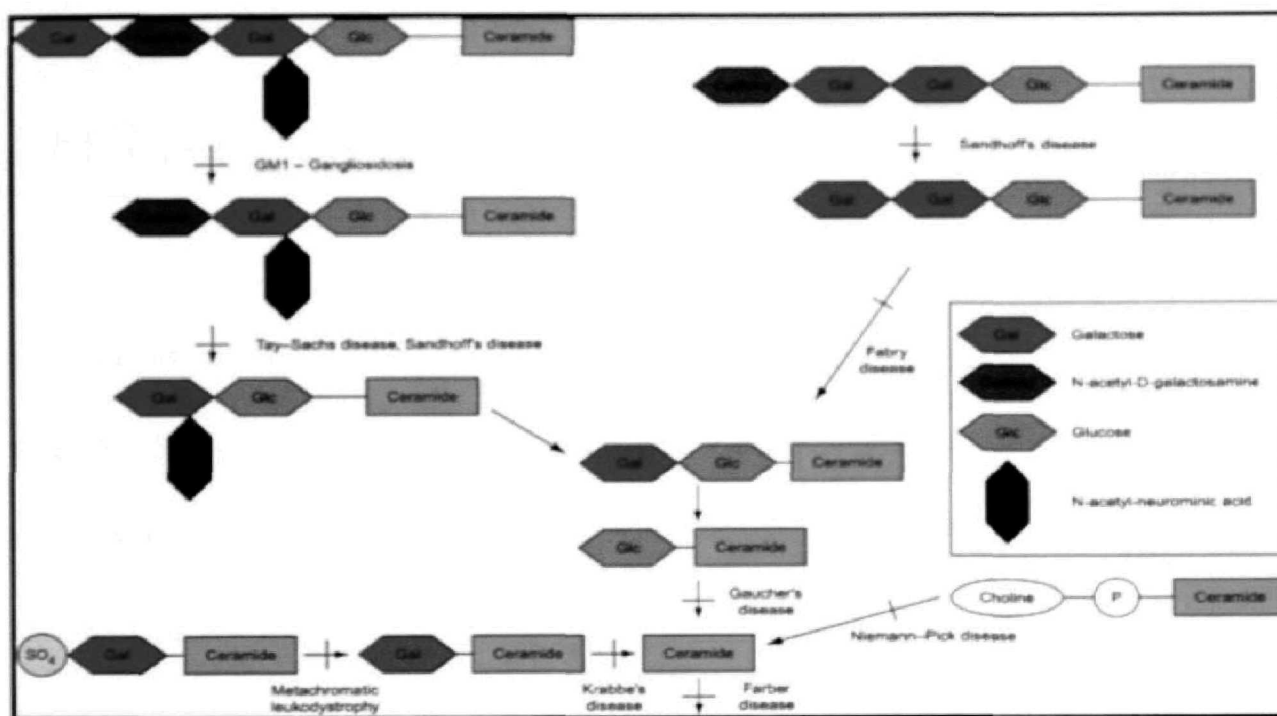


Fig 2.- Varias enfermedades de depósito lisosomal pueden deberse a defectos genéticos en la misma ruta metabólica.

La mayoría de estos trastornos se caracterizan por un curso progresivo, con importante morbimortalidad. En la actualidad, sólo se dispone de tratamiento específico para una pequeña parte de estas alteraciones.

I.3.- ENFERMEDAD DE FABRY.

I.3.1. Concepto y definición.

Es un trastorno hereditario, metabólico, raro y grave. Está causado por el cúmulo de un glicosfingolípido neutro, la globotriaosilceramida (Gb3) (fig 3), en los lisosomas de las células fundamentalmente del epitelio renal, las células del miocardio, las neuronas de los ganglios raquídeos, las células del sistema nervioso autónomo y las células endoteliales, periteliales y del músculo liso del sistema vascular. Se produce un déficit de la enzima α -galactosidasa A que, en condiciones normales degrada la Gb3 para dar galactosa y lactosilceramida (11).

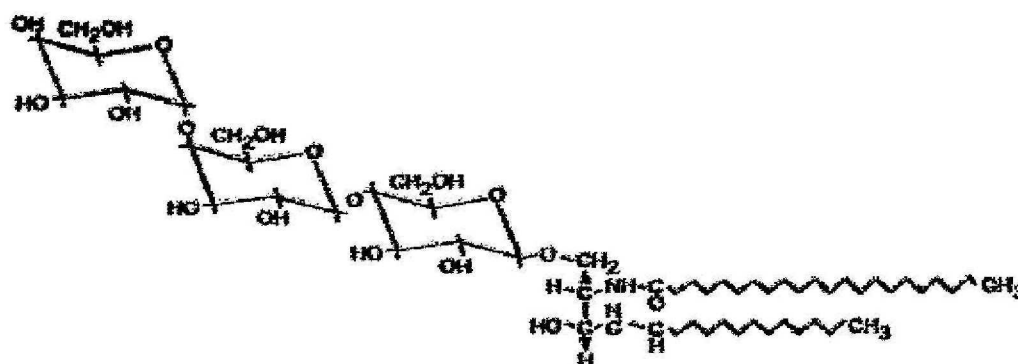


Fig 3.- Estructura del glicosfingolípido globotriaosilceramida (Gb3).

El depósito crónico y continuado de Gb3 provoca un aumento claro del tamaño de las células y disfunción en las mismas. Este depósito excesivo de lípidos y la reacción celular que conlleva se pueden manifestar clínicamente

como hipertrofia y organomegalia de algunas vísceras, como el corazón, o bien en una disfunción causante de insuficiencia orgánica en otros, como el riñón.

1.3.2- Incidencia

La incidencia de la EF varía según las series. Oscila entre 1 por cada 117.000 y 1 por cada 476.000 recién nacidos vivos (9, 10). Aunque es posible que esta cifra sea mayor, ya que hay numerosos casos en los que se llega al diagnóstico de forma tardía o a partir de un diagnóstico erróneo, dada la dificultad que ofrece esta enfermedad, considerada en ocasiones como una "gran simuladora" (12).

En España, no hay datos actuales de incidencia de la enfermedad. Sin embargo, se puede deducir, por los escasos trabajos y series de casos, que oscila en torno a 1 por cada 400.000 recién nacidos vivos (13).

I.3.3- Historia

Esta entidad fue descrita prácticamente de forma simultánea e independiente por dos dermatólogos, en Alemania y en Inglaterra. Johannes Fabry (1860-1930, Alemania) (fig 4) describió en 1898 el caso de un paciente de 13 años con púrpura nodular, que posteriormente desarrolló albuminuria (14). Clasificó este caso como un tipo de *angiokeratoma corporis diffusum*. En el mismo año, William Anderson (1842-1900, Inglaterra) (fig 5) describió otro caso clínico, el de un hombre de 39 años con angioqueratomas, proteinuria, deformidad de los dedos, varices y linfedema; y sospechó algún tipo de trastorno sistémico (15). Por ello, aunque esta entidad se conoce comúnmente como enfermedad de Fabry, algunos autores se refieren a ella como enfermedad de Anderson-Fabry.



Fig 4.- Johannes Fabry (1860-1930)



Fig 5.- William Anderson (1842-1900)

En la primera mitad del siglo XX, hubo comunicaciones posteriores de anhidrosis, acroparestesias y afectación ocular, relacionadas con este trastorno. En 1947, Pompen describió la presencia de vacuolas anómalas en las células de estos pacientes, lo que sugería que se trataba de una enfermedad de depósito sistémico (16). En 1953, tras conocer la naturaleza lipídica del material acumulado, Hornbostel y Scriba, fueron los primeros en confirmar el diagnóstico mediante biopsia cutánea (17). En 1963, se clasificó a la enfermedad como una esfingolipidosis, al aislarse en las muestras glicosfingolípidos neutros (18). Dos años más tarde, en 1965, Opitz describió que se trataba de una enfermedad genética con herencia ligada al cromosoma X (19). En 1967, Brady, en un brillante e histórico artículo publicado en *New England Journal of Medicine*, demostró la deficiencia específica de la enzima ceramidatrihexosidasa (más tarde, denominada α -galactosidasa A) (20). Finalmente, en 1989, se consiguió la secuenciación completa del gen de esta enzima (21), lo que ha sido la base para la terapia de sustitución enzimática (TSE).

I.3.4.- Genética

Hasta hace pocos años, se aceptaba que la herencia estaba ligada al cromosoma X de forma recesiva y que, por tanto, las mujeres únicamente serían portadoras y transmisoras del defecto genético, pero no enfermas.

Actualmente se ha desechado esta hipótesis; se ha comprobado, según la teoría de Lyon, que la inactivación aleatoria del cromosoma X es un factor primordial para el desarrollo o no de clínica en las mujeres heterocigotas (22). Por tanto, las madres transmitirán la enfermedad al 50% de sus hijos varones y harán heterocigotas al 50% de sus hijas que desarrollarán la enfermedad en función del número de cromosomas X defectuosos que hayan resultado activados (23). Mientras que un padre afectado tendrá hijos sanos pero todas sus hijas portarán el gen defectuoso.

En consecuencia, la herencia del gen aberrante produce un varón hemicigoto (con un cromosoma X defectuoso y un cromosoma Y normal) o una mujer heterocigota (con un cromosoma X defectuoso y otro cromosoma X normal)

El gen afectado en la EF es el gen GAL, que se localiza en el brazo largo del cromosoma X (Xq22.1) (fig 6).

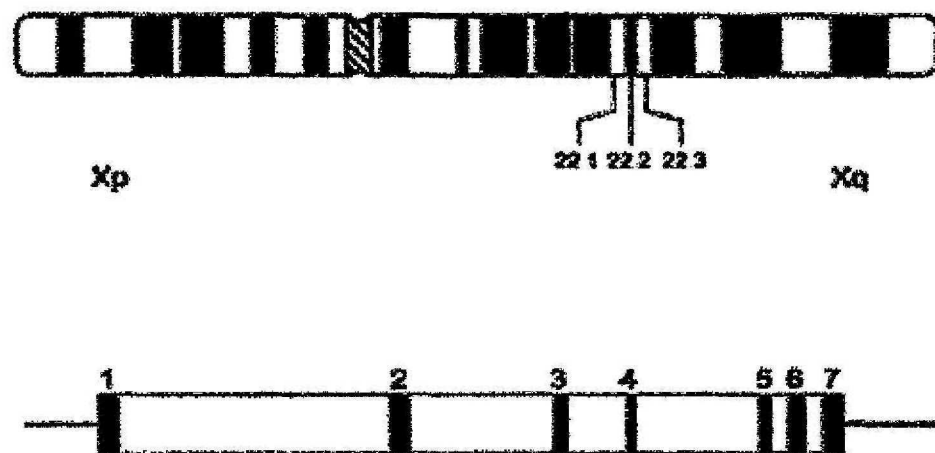


Fig 6.- Gen α -galactosidasa A. (Color negro = exones del gen, color blanco = intrones)

Se han descrito múltiples variedades de lesiones genéticas en los pacientes con EF (alrededor de 200 mutaciones diferentes). Lo más frecuente son las duplicaciones y deleciones (5% de los casos), típico de las enfermedades con herencia ligada al cromosoma X, por la alta densidad de secuencias repetidas en este cromosoma (24, 25).

I.4.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD DE FABRY

La amplia distribución visceral de Gb3 en la EF implica que puedan estar involucrados múltiples órganos y sistemas. Por tanto, existe una afectación multisistémica. Sus manifestaciones clínicas habituales cambian según la edad (tabla 1).

INFANCIA	JUVENTUD	30-40 AÑOS
Dolor	Angioqueratomas	Insuficiencia renal
Acroparestesias	Proteinuria	Enfermedad cardíaca
Angioqueratomas	Lipiduria	Accidentes cerebrovasculares
Anomalías oculares	Hematuria	
	Fiebre	
	Dolor abdominal	
	Hipohidrosis	

Tabla 1.- Manifestaciones clínicas, según la edad, en la enfermedad de Fabry.

En general, los signos y síntomas más constantes son: el dolor neuropático, los angioqueratomas cutáneos y posteriormente la afectación lesiones renal y cardiaca (fig 7).

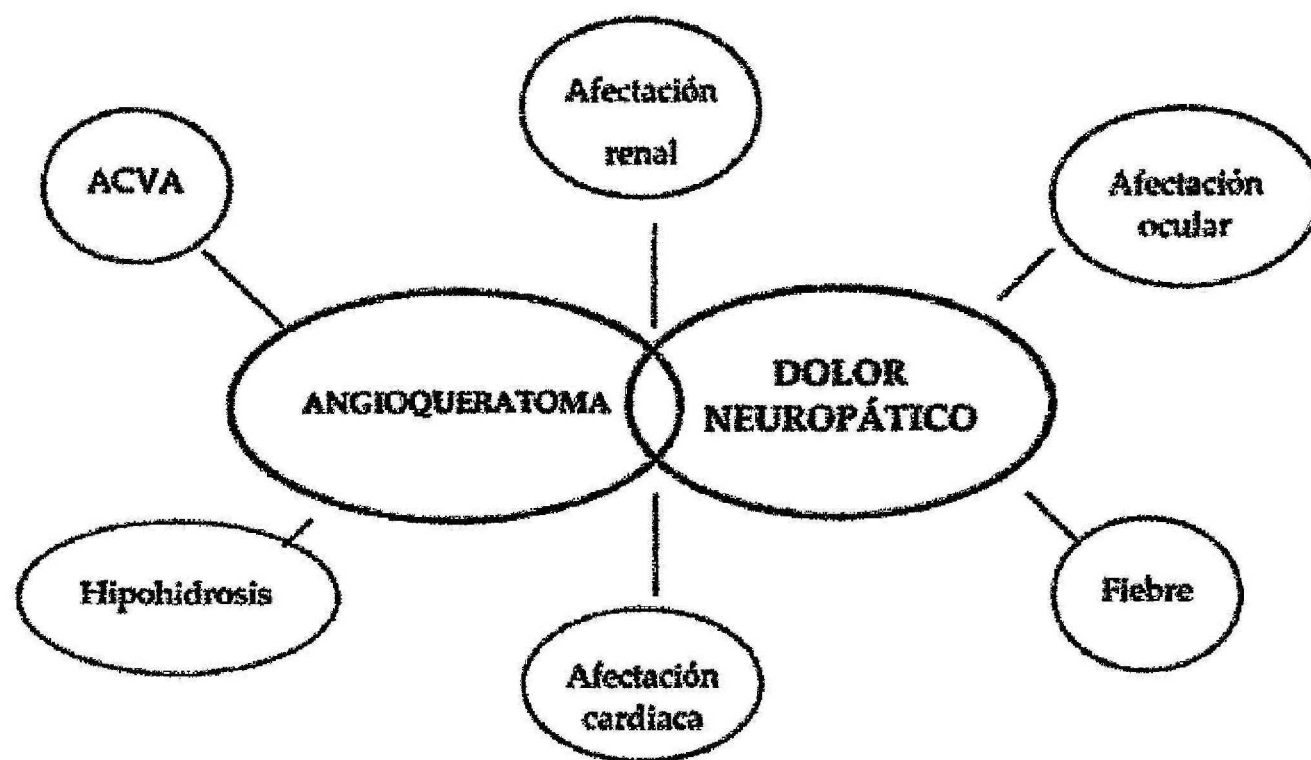


Fig 7.- Representación de las manifestaciones clínicas más predominantes en la enfermedad de Fabry. ACVA: accidente cerebrovascular agudo.

Describimos a continuación la expresión clínica según el órgano o sistema afectado.

I.4.1.- Dolor

En el 80-90% de los pacientes, en la primera década de su vida aparecen crisis episódicas de dolor ("crisis de Fabry", cuya duración puede ser de minutos a días) y dolor crónico con acroparestesias. Estas crisis de dolor se caracterizan por sensación de quemazón intensa en palmas y plantas, que a veces irradia a áreas proximales. Este tipo de dolor puede ser diagnosticado erróneamente como de carácter reumático (26); también puede afectar a los músculos y al abdomen, lo que provoca un dolor agudo, punzante, que puede interpretarse como apendicitis aguda o cólico renoureteral (27). El dolor crónico se ha descrito como el síntoma más debilitante pero las crisis dolorosas pueden llegar a alterar la calidad de vida ya que se exacerban con mínimos estímulos como fiebre, estrés, ejercicio físico o cambios en la temperatura ambiental (frío, calor).

Recientemente se ha comprobado que la incidencia de dolor es similar en ambos sexos, ya que en dos estudios en mayores de 18 años, con 98 varones y 60 mujeres, el porcentaje de enfermos con dolor neuropático fue del 77% y del 70%, respectivamente (28, 29).

El dolor recurrente en las extremidades, en ocasiones, va acompañado de febrícula y artralgias, lo que puede llevar a confusiones diagnósticas con la fiebre reumática o las conectivopatías (30). El dolor puede persistir durante la edad adulta, pero normalmente suele reducir su severidad e incluso desaparecer en la segunda o tercera décadas de la vida. Posiblemente esto se deba al desarrollo de tolerancia por aumento del umbral al dolor (28, 29).

El origen del dolor se debe al depósito de Gb3 en los ganglios de la raíz dorsal y en las terminaciones axonales de los nervios periféricos (31). El grado de difusión está relacionado con la superficie total de los axones; y el recubrimiento de mielina puede actuar como protector para evitar este depósito. Esto explicaría por qué son las pequeñas fibras nerviosas amielínicas las más susceptibles y por qué comienza el dolor en las zonas distales (axones más largos). Así, el daño inicial de estas terminaciones nerviosas provocaría las crisis de dolor en la infancia y, cuando este daño alcanzara una cierta profundidad, el tipo de dolor se haría crónico.

I.4.2.- Lesiones cutáneas y anexas

El depósito de glicosfingolípidos en las células endoteliales de los vasos cutáneos determina tumefacción y aumentos localizados de presión, lo que provoca telangiectasias, en forma de pequeños angiomas superficiales, denominados angioqueratomas. Son lesiones pequeñas, sobreelevadas, de color rojo vinoso y que normalmente aparecen por primera vez en la infancia, entre los 5 y los 10 años de vida (fig 8(a)). Se localizan principalmente en nalgas, muslos, zona genital, lo que se denomina de forma clásica "calzón del Fabry", y también en área retroauricular de manera simétrica (32). Además, pueden observarse angioqueratomas en mucosas (labial, gastrointestinal, etc.). Estas lesiones histológicamente, aparecen como hemangiomas cavernosos dérmicos con una epidermis engrosada hiperqueratósica suprayacente (33) (fig 8(b))

El número de estas lesiones aumenta con la edad, debido al cúmulo progresivo de lípidos en los vasos sanguíneos de la piel. Su prevalencia en las dos series citadas anteriormente es del 71% en varones y del 35% en mujeres (28, 29). Sin embargo, hay descritos algunos casos con manifestaciones atípicas de la enfermedad, en los que no hay lesiones cutáneas.

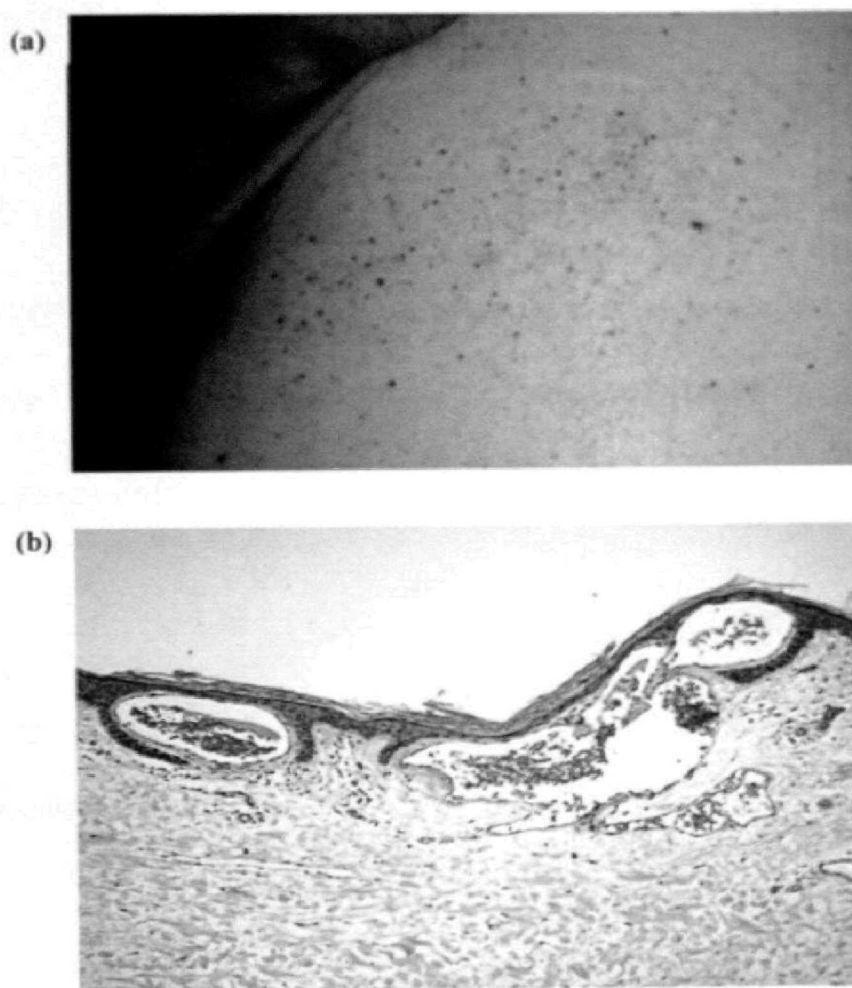


Fig 8.- (a) Angioqueratomas en la enfermedad de Fabry. Localizados en nalgas, se observan lesiones pequeñas, puntiformes, sobreelevadas, de color rojo vinoso.
(b) Histología del angioqueratoma en la enfermedad de Fabry (hemangioma cavernoso dérmico con una epidermis engrosada hiperqueratósica).

Los pacientes con EF pueden presentar también hipohidrosis, incluso anhidrosis, por depósito de Gb3 en las glándulas sudoríparas ecrinas. Esto origina intolerancia al calor y al ejercicio, disnea, cefalea, mareo o síncope (34). Sin embargo, se ha descrito recientemente hasta en el 30 % de estos pacientes, hiperhidrosis (13).

1.4.3.- Fiebre

Puede aparecer, sobre todo en la edad juvenil. Suele ser recurrente e irregular y en ocasiones puede manifestarse como fiebre de origen desconocido clásica. Este síntoma puede llevar a errores diagnósticos, sobre todo relacionados con enfermedades reumáticas y del colágeno-vascular (35, 36, 37, 38).

1.4.4.- Lesiones oculares

La exploración oftalmológica, fundamentalmente con lámpara de hendidura, es obligada, ya que en la mayoría de estos pacientes se aprecian anomalías oculares. Estas alteraciones, no conllevan normalmente pérdida de visión, aunque se ha descrito algún caso de pérdida aguda de visión por oclusión unilateral de la arteria central de la retina.

El hallazgo más característico es la cornea verticillata, que puede ser el único signo que se observe en las mujeres heterocigotas (fig 9). Se produce por acumulación de glicosfingolípidos en las células basales epiteliales, dando lugar a la opacificación de la córnea. Otro defecto ocular es la catarata

subcapsular, que puede ser la primera manifestación oftalmológica de la enfermedad (39).

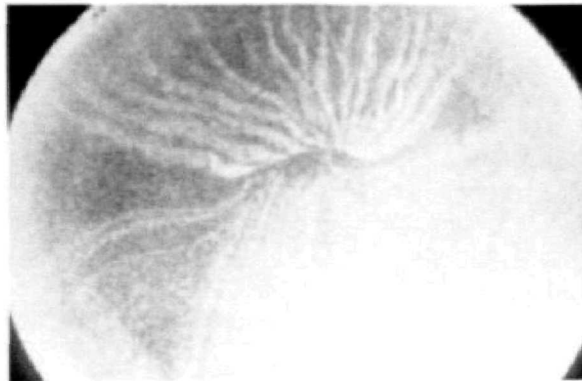


Fig 9.- Cornea verticillata.

La retina también está afectada en la EF. Se pueden observar lesiones en los vasos retinianos, que se muestran típicamente tortuosos ("tortuositas vasorum") (fig 10)

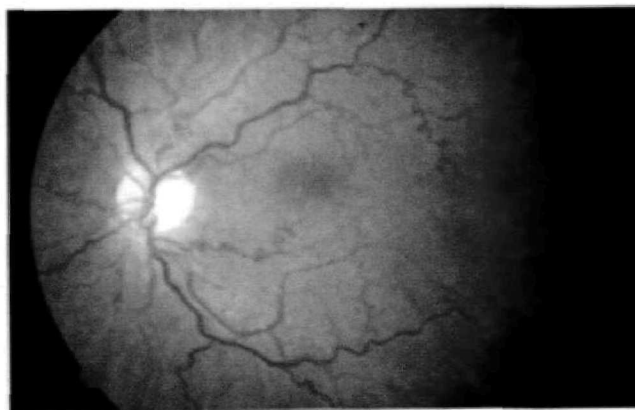


Fig 10.- Vasos retinianos tortuosos.

También pueden producirse cambios oculares secundarios, por ejemplo, a afectación renal con insuficiencia renal e hipertensión arterial. En fases tardías de la enfermedad, puede aparecer edema ocular.

I.4.5.- Manifestaciones renales

La afectación renal es la causa más importante de morbilidad y mortalidad en la EF. La insuficiencia renal terminal representa la primera causa de muerte en estos pacientes (40). La función renal disminuye de manera gradual por el depósito progresivo de Gb3 en los riñones. El grado de lesión renal varía mucho entre un paciente y otro. En líneas generales, en el riñón se producen los mismos cambios que se observan en la nefropatía diabética, con depósito lipídico que comienza en el glomérulo y se extiende a las células de la cápsula de Bowman, lo que provoca expansión de la matriz mesangial. Al microscopio electrónico se observan los característicos cuerpos mieloides, que son elementos intracelulares densos, redondeados y de estructura laminar, compuestos por mielina (fig 11).

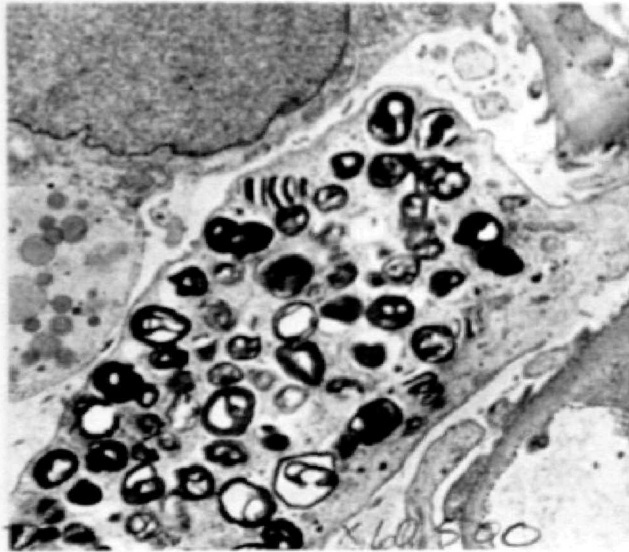


Fig 11.- Biopsia renal. Estudio con microscopía electrónica: se advierten cuerpos mieloides en los podocitos del glomérulo renal.

En fases iniciales, hay proteinuria leve-moderada, a veces sólo microalbuminuria, y hematuria microscópica. La presencia de lipiduria, por excreción urinaria de Gb3, es muy sugestiva de EF, en forma de cuerpos de "Cruz de Malta". La reducción del aclaramiento glomerular indica una progresión de la insuficiencia renal; a medida que se instaura esta insuficiencia renal crónica puede aparecer una diabetes insípida de origen nefrogénico. El deterioro gradual de la función renal y la hipertensión arterial se producen normalmente entre la tercera y la quinta décadas de la vida, aunque pueden presentarse a edades más tempranas (35).

1.4.6.- Manifestaciones cardíacas

La afectación cardíaca es frecuente y con mayor severidad conforme aumenta la edad de los pacientes. Suelen observarse síntomas cardiovasculares entre los varones hemiciotos en la segunda o tercera décadas de la vida (41), y algo más tarde entre las mujeres afectadas (42). La Gb3 se acumula en los miocitos y fibrocitos de las válvulas cardíacas y en el sistema específico de conducción cardíaco.

En un estudio realizado entre 1996 y 1998 en 30 pacientes (13 varones y 17 mujeres), se observó, mediante ecocardiografía y electrocardiografía, que la afectación cardíaca es frecuente a edades avanzadas y con mayor prevalencia en varones (43). El hallazgo ecocardiográfico más frecuentemente observado es la hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI), aunque no se asocia con disfunción sistólica o diastólica. El prolapso mitral aparece en el 50% de los pacientes, aunque sin repercusión clínica.

El depósito de Gb3 en el sistema eléctrico de conducción puede provocar taquicardia supraventricular, bloqueo de rama, acortamiento del intervalo PR e, incluso, alargamiento del complejo QRS. Varios autores preconizan que ante varones con hallazgos ecocardiográficos de HVI sin causa aparente, debe

medirse la concentración en plasma de α -galactosidasa A, ya que un 5% de estos sujetos presenta actividad enzimática disminuida, diagnosticándose posteriormente de EF (12, 44). Esta enfermedad debe ser tenida en cuenta en pacientes con HVI, miocardiopatía hipertrófica o restrictiva de etiología inexplicada.

Los pacientes pueden experimentar manifestaciones tardías de cardiopatía isquémica (angina de pecho, infarto de miocardio), insuficiencia cardiaca congestiva e insuficiencia mitral grave, como complicaciones importantes. La HVI implica mayor gravedad y aumenta el riesgo de muerte.

1.4.7.- Manifestaciones cerebrovasculares

Las manifestaciones cerebrovasculares obedecen, sobre todo, a la lesión multifocal de pequeño vaso, por el depósito de glicosfingolípidos en la pared vascular. Altarescu y cols (45) demuestran disfunción endotelial en los vasos cerebrales, lo que facilitaría la formación de émbolos y trombos y explicaría el mayor riesgo de ictus. Estos episodios consisten en trombosis, accidentes isquémicos transitorios, isquemia y aneurisma de la arteria basilar, crisis convulsivas. Se han objetivado síntomas y signos como hemiplejía, hemiparesia,

vértigo, diplopia, disartria, nistagmus y ataxia. Incluso, hay descritos casos con alteración de la personalidad y deterioro cognitivo. En la vasculopatía cerebral de la EF, la frecuencia y severidad también aumentan con la edad.

I.4.8.- Manifestaciones digestivas

Las molestias digestivas y la malabsorción son frecuentes en los pacientes con EF y se puede manifestar en forma de dolor postprandial de tipo cólico, incluso en forma de abdomen agudo, náuseas, vómitos o episodios de diarrea autolimitada.

Si aparece pérdida de peso, probablemente sea debida a malabsorción por el depósito de Gb3 en la mucosa del intestino delgado; mientras que las náuseas, los vómitos y la diarrea ocurren por la acumulación lipídica en los ganglios del sistema nervioso autónomo (46). Según el trabajo de MacDermot (29), casi el 70% de los varones afectados padecen síntomas digestivos que, a menudo, destacan como síntoma principal de la enfermedad.

Los estudios radiológicos muestran, sobre todo, engrosamiento de los pliegues de la mucosa, pérdida de las haustras del colon, diverticulosis y retraso del vaciamiento gástrico (47).

1.4.9.- Manifestaciones respiratorias

Se ha descrito depósito de glicoesfingolípidos en las células epiteliales de la vía respiratoria de estos pacientes. Esto puede provocar, en etapas finales de la enfermedad, un patrón pulmonar obstructivo crónico (48, 49).

1.4.10.- Manifestaciones del aparato locomotor

En los pacientes con EF es muy frecuente (más del 60% de los casos), la presencia de artralgias, mialgias o dolor óseo (26). Probablemente esto sea debido al depósito de Gb3 en la membrana sinovial y el músculo, lo que provoca una clínica muy polimorfa y que puede llevar a errores diagnósticos (50).

Es característica la afectación de las articulaciones interfalángicas distales, con contracturas en flexión de dichas articulaciones y limitación para la extensión (28, 29). También se han descrito casos de necrosis avascular ósea y de entesopatía (51, 52).

I.4.11.- Otras manifestaciones clínicas

La hipoacusia, la dismorfia facial con prognatismo y rasgos toscos o el linfedema son otras manifestaciones clínicas presentes, con una prevalencia muy variable entre el 10 y el 60%.

1.5.- ASOCIACIÓN DE LAS ENFERMEDADES DEL COLÁGENO-VASCULAR CON LA ENFERMEDAD DE FABRY.

En la literatura hay casos descritos, de forma aislada, de diagnóstico de enfermedades reumáticas en pacientes con EF. La asociación que primero se publicó fue la de EF y lupus eritematoso sistémico; algunos de estos casos incluso llegaban a tener afectación renal por ambas patologías, tanto glomerulonefritis lúpica como depósito glomerular de Gb3 (53). En nuestro grupo, también se ha observado en una paciente con EF la presencia de artritis reumatoide; cumple seis de los siete criterios diagnósticos descritos por la ARA (American Rheumatism Association), con un comportamiento clínico similar al de las artritis reumatoides aisladas, con biopsia sinovial con afectación de la membrana sinovial y sin depósito de Gb3; y que ha requerido tratamiento con fármacos inmunosupresores y anti-TNF para controlar la actividad de la enfermedad (54).

Podría existir, por tanto, una relación causal entre la EF y las enfermedades del colágeno-vascular. Una hipótesis razonable es que la Gb3 acumulada en el organismo serviría como estímulo antigénico para provocar el desarrollo de enfermedades autoinmunes de este tipo (54).

Otros autores, como Aggio y cols (55) han encontrado en una población de 35 pacientes con EF (16 varones y 19 mujeres), una alta prevalencia de autoanticuerpos (50 %), fundamentalmente anticoagulante lúpico (34,3 %) y anticardiolipina (14,3 %). Para estos investigadores, aunque las implicaciones patológicas de estos hallazgos son aún desconocidas, podrían contribuir a estados de hipercoagulabilidad en la EF.

I.6.- ENFERMEDAD DE FABRY COMO PSEUDOVASCULITIS

A veces, no es realmente una asociación de dos entidades clínicas, sino que la propia EF mimetiza otras patologías, provocando por ejemplo una vasculitis necrotizante, similar a la poliarteritis nodosa (56).

Se entiende por pseudovasculitis aquellas entidades que pueden simular una vasculitis desde el punto de vista clínico, angiográfico e incluso histológico (57). Entre las enfermedades hereditarias que pueden parecer una vasculitis están las neurofibromatosis, el pseudoxantoma elástico, el síndrome de Ehler-Danlos, y la enfermedad de Fabry.

Por ello, la EF se considera como una pseudovasculitis y no se incluye dentro de las múltiples clasificaciones de las vasculitis, sino como una entidad cuyas manifestaciones clínicas e, incluso, anatomopatológicas, semejan una vasculitis (58, 59). Otros ejemplos de patologías que pueden mimetizar procesos vasculíticos son los mixomas cardíacos, émbolos de colesterol, neoplasias o la displasia fibromuscular. En la mayoría de estos cuadros clínicos está implicado de alguna forma el endotelio como órgano fundamental (60).

Se ha comprobado que la afectación de la pared vascular en la EF, por depósito de Gb3, provoca disfunción endotelial (61), con lo que hay un riesgo aumentado en estos pacientes de isquemia de órganos fundamentales como cerebro o corazón.

Con el estudio de la EF como vasculopatía, se ha descrito sólo un caso con alteraciones capilaroscópicas (62). Se observaban anomalías, advertidas también en algunas enfermedades del colágeno-vascular, como ramificaciones de los capilares del lecho ungueal.

I.7.- ENFERMEDAD DE FABRY EN ESPAÑA

En nuestro país, el primer caso que se publicó fue en 1968, descrito por Chiva y cols (63). Se han publicado otros casos esporádicos y aislados de pacientes con EF, con interesantes peculiaridades (36, 54, 64, 65, 66, 67, 68, 69). La serie de pacientes con EF más numerosa publicada hasta ahora es la de Barba y colaboradores, con 24 casos (13).

Podríamos afirmar, por tanto, que se trata de una entidad prácticamente desconocida, con una literatura muy escasa. Apenas hay datos epidemiológicos sobre ella en nuestro medio, con una casuística mínima. Y este desconocimiento puede conllevar retrasos y errores diagnósticos.

El panorama actual y futuro de la EF en España puede ser bien distinto. Hace menos de cinco años se creó una Base de Datos Internacional Europea, llamada FOS (Fabry Outcome Survey) con el fin de recoger de forma sistematizada todos los datos relacionados con los enfermos de Fabry. Este registro contiene los datos de la mayor serie de pacientes con esta enfermedad de España, no sólo epidemiológicos y demográficos, sino también clínicos.

Se hace necesario un estudio profundo y exhaustivo (demográfico-clínico) y evaluar de forma objetiva la eficacia del tratamiento actual que reciben muchos de estos pacientes.

I.8.- DIAGNÓSTICO

El diagnóstico en la EF se complica por la rareza de esta enfermedad, el número de órganos afectados y la naturaleza inespecífica y dispersa de los síntomas. Se estima que, generalmente, los pacientes con EF son examinados hasta por 10 especialistas antes de llegar al diagnóstico correcto; y que este proceso dura, por término medio, unos 10 años.

I.8.1.- Diagnóstico clínico

Inicialmente se establece un diagnóstico clínico que se basa en: historia clínica detallada, considerando la evolución cronológica de la enfermedad y los sistemas y órganos afectados, antecedentes familiares, exploración física completa y pruebas específicas.

I.8.2.- Diagnóstico bioquímico

El diagnóstico de confirmación se realiza con la demostración bioquímica de la deficiencia de α -galactosidasa A, cuya actividad se puede medir en

leucocitos, suero o fibroblastos, mediante radioinmunoensayo. En varones hemicigotos, es característica una actividad enzimática inferior a 0.06 U/g en leucocitos (6.0-13.9), 0.06 U/l en suero (1.7-7.9) y 0.6 U/g en fibroblastos (20.9-39.7) (70). Además, los niveles de Gb3 en plasma y orina se encuentran aumentados y podrían ser útiles, no sólo como coadyuvantes al diagnóstico, sino también como marcadores de respuesta al tratamiento. La actividad muy baja de α -galactosidasa A confirmaría también el diagnóstico en el sexo femenino. Sin embargo, muchas mujeres tienen una actividad enzimática dentro del rango de la normalidad y, por ello, precisan a menudo el diagnóstico genético molecular.

1.8.3.- Diagnóstico de genética molecular

Este estudio suele ser necesario en mujeres heterocigotas para confirmar el diagnóstico de EF. Hay disponibles diversas técnicas (análisis de haplotipos, mediante marcadores polimórficos, reacción en cadena de la polimerasa), que analizan las mutaciones del gen GAL (71, 72).

I.8.4.- Diagnóstico prenatal

También es posible realizar el diagnóstico prenatal de esta enfermedad con la medición de la actividad de α -galactosidasa A en células fetales masculinas, obtenidas mediante amniocentesis o biopsia coriónica (73).

I.9.- TRATAMIENTO

I.9.1.- Terapia de sustitución enzimática: una realidad

En el siglo pasado, a comienzos de los años 70, Brady (74) demostró mediante técnicas de purificación enzimática que se podían obtener formas activas de la enzima deficiente, la α -galactosidasa A. Pero el problema durante casi veinte años ha sido cómo disponer de cantidades de enzima suficientes para asegurar una continuidad en el tratamiento sustitutivo.

En 1998, Schiffmann (75) realizó un ensayo clínico de 9 meses de duración con 26 varones afectados (14 recibieron tratamiento enzimático y 12 placebo), demostrando que las infusiones intravenosas de α -galactosidasa A (12 infusiones bisemanales de 0.2 mg/kg de enzima o placebo) no sólo eran bien toleradas por los pacientes, sino que además, se observó mejoría significativa en el dolor neuropático, la función renal, la conducción cardíaca y el aumento de peso. En un trabajo de Eng y cols (76), se administraron 5 infusiones de α -galactosidasa A a cada uno de los 15 pacientes que participaban en el estudio, y se objetivó mediante biopsia hepática pre- y post-tratamiento enzimático, una reducción de los niveles de Gb3 del 84%.

La Agencia Española del Medicamento ha hecho públicas recientemente las indicaciones, presentaciones y pautas de administración de α -galactosidasa A y de α -galactosidasa B (77). La TSE representa un tratamiento efectivo y bien tolerado para los enfermos de Fabry. En la actualidad, la clínica conduce a una muerte prematura, que suele ocurrir en la quinta década de la vida. Este tratamiento supone un enorme avance en el manejo de la EF y puede, no sólo mejorar los síntomas de la enfermedad, sino también reducir la mortalidad y aumentar la calidad de vida de los pacientes. A la vista de los resultados obtenidos hasta ahora, parece que la relación coste-eficacia puede justificar el empleo de este tratamiento.

No obstante, en nuestro medio, la TSE no está todavía suficientemente evaluada de forma global y prospectiva en los pacientes con EF.

1.9.2.- Tratamiento sintomático

Antes de que se aprobara la agalsidasa alfa no existía ningún tratamiento definitivo para la EF. El tratamiento aplicado era sintomático o paliativo. Aún hoy, el tratamiento sintomático puede tener aplicación en algún momento

evolutivo de la EF. Un componente esencial de las medidas de soporte era el tratamiento para el dolor.

Las crisis de dolor neuropático y las acroparestesias se tratan con fármacos estabilizadores de membrana, opiáceos, antiepilépticos (como carbamazepina, gabapentina, fenitoína), antiinflamatorios no esteroideos o antidepresivos.

Los angioqueratomas pueden beneficiarse de la terapia láser con argón o láser con vapor de cobre, aunque algunas lesiones pueden ser recurrentes. Este tratamiento es puramente con fines estéticos.

En relación con la afectación renal, su similitud con la nefropatía diabética se traslada también al manejo terapéutico; de este modo, es necesario un control estricto de la presión arterial con fármacos tipo IECA o ARA-II, cuyo mecanismo de acción permite también su empleo en pacientes con EF con microalbuminuria o proteinuria . Si la enfermedad progresa a insuficiencia renal terminal, se recurrirá a diálisis o trasplante renal. Actualmente el trasplante renal debería ser de elección en determinados enfermos de Fabry seleccionados, incluso antes que la diálisis, como apuntan Thadhani y cols (40) en un estudio realizado en Estados Unidos con enfermos de Fabry en diálisis.

No está claro que para la prevención de accidentes cerebrovasculares haya indicación de anticoagulación, aunque sí parece aceptado el uso de aspirina como antiagregante (78, 79).

Para los síntomas digestivos, se recomienda dieta pobre en grasas. Si el dolor abdominal es muy molesto, procinéticos como la metoclopramida o la domperidona; o espasmolíticos anticolinérgicos.

L9.3.- Terapia génica

Hay diversos métodos que se están ensayando para avanzar en la terapia génica en las enfermedades de depósito lisosomal, como el uso de vectores (lentivirus, retrovirus, adenovirus) e, incluso, el trasplante de médula ósea. Sin embargo, en la EF aún queda mucho camino por recorrer en este campo, ya que la mayoría de los estudios se encuentran en fase de experimentación animal (80, 81).

1.9.4.- Consejo genético

El consejo genético es un elemento esencial en la atención de los pacientes, que ofrece una información capital para el paciente y su familia acerca de las manifestaciones clínicas y de las posibilidades de transmisión. Como en cualquier enfermedad genética, cuando se detecta un caso de EF, es obligado el estudio familiar, la información sobre el tipo de herencia y ofrecer la posibilidad de diagnóstico prenatal.

1.9.5.- Perspectivas terapéuticas

La situación actual en relación con el tratamiento es muy esperanzadora aunque es necesario que la acción terapéutica esté canalizada en una organización común que permita establecer conclusiones sobre una enfermedad infrecuente y de carácter multidisciplinar. A este respecto, la Base de Datos Internacional Europea FOS (Fabry Outcome Survey), pretende recoger de forma sistematizada todos los datos relacionados con los pacientes con EF. Además, cada país miembro de esta base de datos, con un total de 11 países (España, Francia, Reino Unido, Alemania, Suecia, Noruega, Italia, República Checa, Bélgica, Austria,

Suiza) puede disponer de los informes y resultados de sus pacientes; así ocurre, por ejemplo, con el FOS en España.

II. HIPÓTESIS GENERAL

El planteamiento fundamental es evaluar los aspectos epidemiológicos, demográficos, genéticos y clínicos de la enfermedad de Fabry en España, con datos obtenidos del Registro Nacional del FOS. Es necesario un trabajo de estas características con una muestra poblacional significativa, que aporte información en torno a esta enfermedad, poco conocida y estudiada hasta ahora.

Además, la EF está adquiriendo en los últimos años una relevancia muy importante gracias a la introducción de la TSE en su esquema de tratamiento. Por lo que, en el diseño de este trabajo, hemos valorado también el análisis de la respuesta a este nuevo tratamiento, en la población española con EF.

III. OBJETIVOS

III.1.- OBJETIVO PRINCIPAL

- a) Estudio demográfico-epidemiológico de los pacientes con enfermedad de Fabry en España, según la Base de Datos Fabry Outcome Survey (FOS).
- b) Obtener un perfil de expresividad clínico-biológica y genética de la enfermedad de Fabry en España.
- c) Analizar la respuesta al tratamiento de sustitución enzimática en pacientes tratados durante al menos un año, en los siguientes aspectos:
 - 1. Evaluar la función renal, masa miocárdica, escalas de calidad de vida y necesidad de tratamiento sintomático analgésico coadyuvante.
 - 2. Obtener datos válidos para ser considerados como marcadores de respuesta al tratamiento.

III.2.- OBJETIVOS SECUNDARIOS

- a) Estudiar el perfil o grado de afectación en el sexo femenino en España, comparado con la expresividad clínica en el sexo masculino.
- b) Determinar las formas de presentación y la existencia o no de diagnóstico previo erróneo.

IV. PACIENTES Y MÉTODO

IV.1.- DISEÑO Y ÁMBITO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio multicéntrico, observacional, longitudinal, prospectivo, que ha sido realizado en el Hospital Universitario La Paz de Madrid.

La serie está constituida por pacientes con EF distribuidos prácticamente por toda la geografía española. El estudio tuvo una duración de más de cuatro años de seguimiento; se inició en Marzo de 2001 y concluyó en Abril de 2005.

Los enfermos formaban parte de la base de datos FOS. Se trata de un Registro Internacional Europeo, multicéntrico e independiente. Está destinado a sujetos con EF que reciben tratamiento de sustitución enzimática con agalsidasa alfa (Replagal®) o que puedan ser candidatos en un futuro a recibirlo. Los pacientes que no están en tratamiento se emplean como grupo control.

Existe un Comité Nacional de FOS por cada país participante, en el que están representados los facultativos responsables de los pacientes incluidos en la base de datos. El Comité Europeo es el máximo organismo en la toma de decisiones para el FOS en Europa, y está constituido por un representante de cada Comité Nacional; en algunos países hay más representantes (por cada 60

pacientes incluidos en el FOS de cada país, habrá un representante nacional a escala europea). Los países, participantes hasta Abril de 2005 eran España, Francia, Reino Unido, Alemania, Suecia, Noruega, Italia, República Checa, Bélgica, Austria y Suiza.

En el momento de este análisis (Abril-2005), el FOS español contenía datos de 49 pacientes (26 varones, 23 mujeres), de los que 34 (73,9%) estaban recibiendo tratamiento de sustitución enzimática.

IV.2.- PACIENTES

IV.2.1.- Sujetos de estudio

Pacientes con diagnóstico de certeza de EF, mediante determinación de la actividad de la enzima α -galactosidasa A, y/o por estudio de las mutaciones en el gen que codifica dicha enzima (gen GAL). Todos los datos de los sujetos que forman parte del estudio constan en el Registro Nacional FOS.

Se analizaron los datos de los individuos que estaban recibiendo tratamiento de sustitución enzimática, con agalsidasa alfa a dosis de 0,2 mg/Kg de peso, diluido en 100 ml de suero salino fisiológico. La administración del fármaco se realiza en infusión intravenosa de 40 minutos, cada 2 semanas.

Se empleó como grupo control los pacientes con EF que no estaban en tratamiento con agalsidasa alfa.

IV.2.2.- Criterios de inclusión

1. Pacientes con diagnóstico de certeza de enfermedad de Fabry.
2. Pacientes en tratamiento con agalsidasa alfa como TSE.
3. Disponer de un registro continuado de datos para cada enfermo en FOS Nacional.
4. Firma del consentimiento informado por cada enfermo.

IV.2.3.- Criterios de exclusión

1. Sospecha de enfermedad de Fabry, no confirmada por diagnóstico enzimático ni genético.
2. Rechazo por parte del paciente a consentir que sus datos aparezcan en un Registro Nacional.
3. Rechazo por parte de los facultativos responsables de pacientes cuyos datos están incluidos en FOS Nacional a participar en este estudio.
4. Enfermos en tratamiento con agalsidasa beta.
5. Enfermos en los que, por cualquier circunstancia, la TSE fue precozmente (menos de 1 año) suspendida.

IV.2.4.- Grupo control

Se seleccionó como población de referencia a un grupo de enfermos constituido por casos con EF, no tratados con TSE. En total, 15 pacientes (4 varones, 11 mujeres), con edades comprendidas entre los 7 y 63 años (edad media: 32,7 años). Estas muestras son homogéneas en la distribución por edades en uno y otro grupo, pero no así en el sexo, con predominio claro del sexo femenino en el grupo control.

IV.2.5.- Estratificación de los enfermos

Según los propios objetivos señalados, se estratificaron en dos grupos:

1. Grupo de pacientes con EF en tratamiento con TSE
2. Grupo de pacientes con EF sin tratamiento con TSE

En ambos grupos se empleó (según indicación o demanda) de forma coadyuvante el tratamiento sintomático correspondiente.

IV.3.- METODOLOGÍA

IV.3.1.- Procedimiento

Los datos introducidos en FOS se recogen de las historias clínicas de los pacientes, así como los derivados de las distintas visitas clínicas programadas. Estos datos comprenden información respecto a aspectos demográficos, historia familiar, síntomas y su evolución en el tiempo, exploración física, estudios analíticos generales y específicos de la enfermedad, exploraciones complementarias necesarias en función de la evolución, tratamientos concomitantes y aparición de acontecimientos adversos.

Se recogen y analizan los datos de FOS en todos los pacientes españoles respecto a:

DATOS DEMOGRÁFICOS

- Distribución geográfica
- Distribución por edad y sexo

DATOS CLÍNICOS

- Edad de inicio de los síntomas

- Forma de comienzo
- Edad en que se realizó el diagnóstico
- Diagnósticos previos y/o erróneos
- Órganos afectados (número y clínica específica de cada uno de ellos).

Se recogen 16 componentes para agrupar las manifestaciones clínico-biológicas; la mayoría de estos componentes representan órganos, aparatos o sistemas, además de presión arterial y afectación general:

- | | |
|------------------------------|---------------------------|
| • Afectación cerebrovascular | • Aparato nefroureinario |
| • Sistema nervioso | • Aparato digestivo |
| • Psiquiátrico | • Aparato genital |
| • Oído | • Sistema |
| • Ojo | musculoesquelético |
| • Corazón | • Piel |
| • Presión arterial | • Sistema endocrinológico |
| • Sistema vascular | • Afectación general |
| • Aparato respiratorio | |
- Enfermedades asociadas o intercurrentes
 - Calidad de vida, con cuestionarios estandarizados: Euroquality of Life (EQoL), en el que el 100% es el mayor grado de bienestar; y Brief Pain Inventory (BPI), en el que se evalúa la existencia o no de dolor, y la gradación del mismo (0 = no dolor; 10 = máximo dolor imaginable).
 - Medicación concomitante

DATOS GENÉTICOS

- Mutaciones genéticas, analizadas por Rodríguez-Mari y cols (25).
- Cuantificación de niveles de α -galactosidasa A en suero (expresados en % del valor normal, 100%). Valor normal: 1.7-7.9 U/l en suero.

DATOS ANALÍTICOS

- Función renal (se define insuficiencia renal crónica por una creatinina sérica igual o superior a 1,3 mg/dl de manera continuada y/o un filtrado glomerular renal disminuido para la edad, sexo y masa corporal de cada paciente)
 - Creatinina sérica, determinada mediante el método Jaffé (82).
 - Filtrado glomerular renal, calculado por el método Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) (83); en general, se consideran valores normales las cifras entre 80 y 120 ml/min.
 - Proteinuria, significativa a partir de 150 mg/24 hs.
 - Microalbuminuria, significativa a partir de 20 μ g/min.
- Hemoglobina, con valores expresados en g/dl. Se consideraron valores anormalmente bajos cifras por debajo de 12,5 g/dl.
- Perfil lipídico, con valores calculados con los métodos CHOP/PAP (para el colesterol) y GPO-PAP (para los triglicéridos).
 - Colesterol total (valores normales entre 90 y 210 mg/dl)

- Colesterol HDL (valores normales entre 40 y 60 mg/dl)
- Colesterol LDL (valores normales < 170 mg/dl)
- Triglicéridos (valores normales entre 45 y 175 mg/dl)

TÉCNICAS DE IMAGEN

- Afectación cardíaca, valorada por ecocardiografía. Se empleó ecocardiógrafo marca SONOS, modelo 5500, con sonda S3 (Philips, Andover, Massachussets). Como parámetro fundamental para evaluar HVI, se consideró el espesor de la pared posterior de VI en diástole. Se determinó que un espesor en la pared igual o mayor de 12 mm se consideraba HVI.
- Resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral, para la que se han empleado aparatos del tipo Siemens whole-body Vision.

En los pacientes con TSE, se evalúa de forma basal (0 ± 4 meses), a los 12 meses (12 ± 4 meses) y a los 24 meses (24 ± 4 meses), la respuesta al tratamiento.

Para ello, se analizan fundamentalmente los datos recogidos relacionados con:

- Función renal
- Afectación cardíaca
- Necesidad de medicación concomitante (fundamentalmente, analgésica).
- Efectos adversos relacionados con la medicación enzimática

IV.3.2.- Método estadístico

El estudio estadístico ha sido realizado con un ordenador Fujitsu, Pentium III, y se ha empleado el programa informático estadístico SPSS 11.0 para Windows.

El estudio descriptivo de los datos se ha realizado a partir de tablas de frecuencias absolutas y porcentajes para las variables cualitativas y medidas tales como la media y la desviación estándar para las variables cuantitativas.

En el estudio analítico, se utilizaron pruebas estadísticas bilaterales, con valores significativos aquellos de $p < 0.05$. Para comparar variables cualitativas, como en el caso del sexo, diagnóstico previo o síntomas, entre otras, se han utilizado los métodos paramétricos test Chi-Cuadrado o test Exacto de Fisher. Para comparar variables cuantitativas entre dos grupos se utilizaron el test t-Student, como método paramétrico y como no paramétrico la U de Mann-Whitney; este último se utilizó para comparar la sintomatología en varones y mujeres.

El análisis de las variables de medidas repetidas a lo largo del tiempo como proteinuria, filtrado glomerular renal, espesor pared de VI, entre otras,

para comparar su evolución en dos grupos, se ha realizado a partir del Modelo Lineal General, usando como covariante un factor común (la TSE).

IV.3.3.- Consideraciones éticas

Todos los individuos incluidos en esta Base de Datos han dado su consentimiento informado para el registro y manejo de los datos contenidos en ella. Los comités de ética y de investigación clínica de los hospitales colaboradores fueron previamente informados de la inclusión de cada uno de los pacientes en dicha base de datos, con aceptación en todos los casos.

Existe un Comité Nacional de FOS por cada país participante, en el que están representados los facultativos responsables de los pacientes incluidos en la base de datos. El Comité Europeo es el máximo organismo en la toma de decisiones para el FOS en Europa, y está constituido por un representante de cada Comité Nacional; en algunos países hay más representantes (por cada 60 pacientes incluidos en el FOS de cada país, habrá un representante nacional a escala europea).

El soporte informático y de la base de datos han estado financiados por Shire Human Genetics Therapies (TKT Europe – 5S). Este patrocinador no ha participado en los resultados obtenidos ni en la interpretación de los datos contenidos y analizados en este trabajo.

V. RESULTADOS

Se han estudiado los datos de 49 pacientes, pertenecientes a 18 familias, contenidos en el FOS español desde marzo de 2001 hasta abril de 2005. Los resultados obtenidos son los siguientes:

V.1.- ESTUDIO DESCRIPTIVO

V.1.1.- Datos demográficos

La **distribución geográfica** se muestra en el siguiente mapa (fig 12):



Fig 12.- Distribución geográfica de los pacientes con enfermedad de Fabry por Comunidades

Autónomas en España.

En cuanto a los centros hospitalarios y especialidades que realizan el seguimiento a estos pacientes, se resume en la siguiente tabla (tabla 2)

Comunidad Autónoma	Hospital	Especialidad	Nº casos
Andalucía	H. San Agustín de Linares	Medicina Interna	4
	H. Puerta del Mar de Cádiz	Dermatología	1
	H. Virgen del Rocío de Sevilla	Medicina Interna	1
	H. Juan Ramón Jiménez de Huelva	Medicina Interna	3
Asturias	H. Central de Asturias	Nefrología	4
	H. General de Asturias	Nefrología	3
Castilla La Mancha	H. General de Albacete	Medicina Interna	5
Castilla-León	H. de El Bierzo	Nefrología	3
Cataluña	Fundació Puigvert	Nefrología	5
	H. German Trias i Pujol	Nefrología/ Pediatría	3
	Clínic Barcelona	Nefrología	1
	H. Bellvitge	Nefrología	1
Comunidad Valenciana	H. de Alicante	Nefrología	2
	H. General de Valencia	Dermatología	2
Galicia	H. de Santiago	Dermatología	2
	H. Xeral Cies de Vigo	Medicina Interna	2
Madrid	H. La Paz	Medicina Interna	7
TOTAL:			49

Tabla 2.- Hospitales y especialidades con seguimiento de pacientes con EF.

El estudio estadístico de los datos demográficos y epidemiológicos se ha realizado con tablas de frecuencia, observándose que la **distribución por sexos** es homogénea: 26 (53 %) varones y 23 (47 %) mujeres (fig 13).

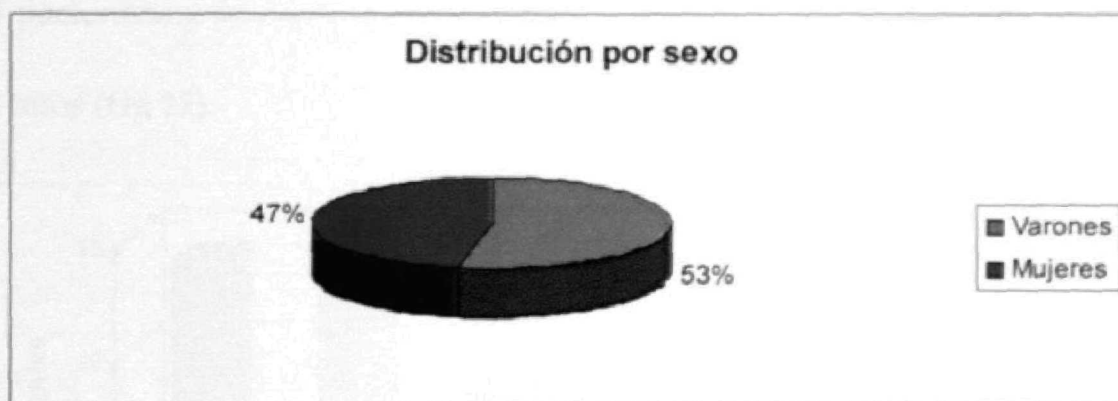


Fig 13.- Distribución por sexo

En cuanto a la **edad**, el paciente más joven tenía 7 años y el mayor, 64; con una media de edad de 36,73 años. Si hacemos distribución por edades, se puede observar que más del 50 % de los pacientes (26 casos) tenían entre 21 y 40 años. Y además, entre los pacientes menores de 40 años, el 55 % eran varones (fig 14).

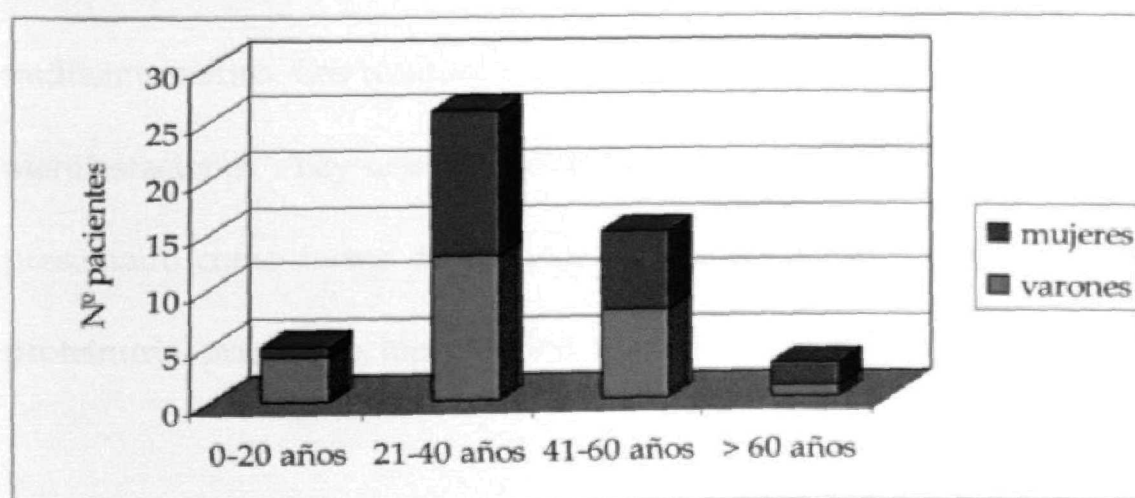


Fig 14.- Distribución por edad

V.1.2.- Datos clínicos

Se dispone de datos respecto a la **edad a la que se iniciaron los síntomas** en 43 pacientes; y se expresa en el siguiente gráfico, con una mediana de edad de 14 años (fig 15).

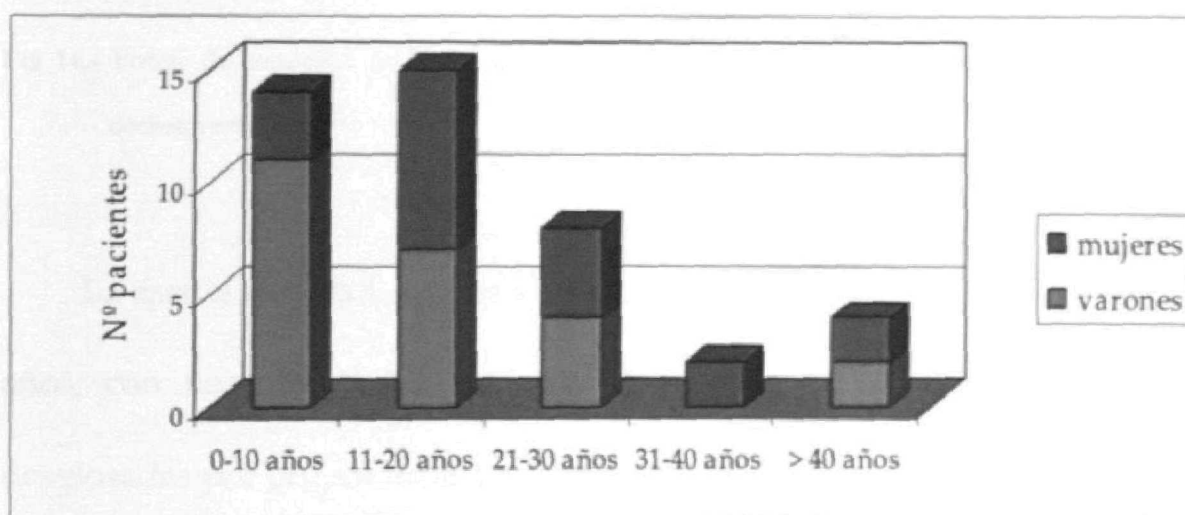


Fig 15.- Edad de inicio de los síntomas en 43 pacientes.

Con relación a la **forma de comienzo**, también los datos son de 43 pacientes, teniendo en cuenta que en la mayoría de ellos, el comienzo fue multisintomático. Los resultados se recogen en la **fig 16**. Bajo el epígrafe "otras manifestaciones", hay una gran variedad de expresividad clínica, que sólo han presentado como forma de comienzo pacientes aislados, que son: depresión, proteinuria, priapismo, hipertensión arterial y vasos retinianos tortuosos.

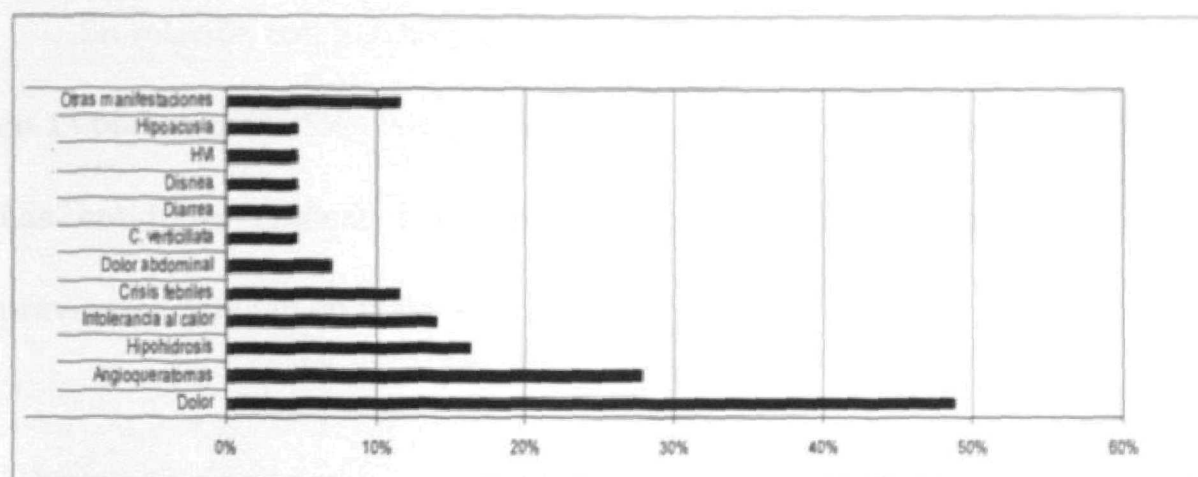


Fig 16.- Forma de comienzo de EF en 43 casos. HVI: hipertrofia ventrículo izquierdo. C. verticillata: córnea verticillata

La media de edad a la que se realizó el diagnóstico de EF fue de 29,13 años, con una desviación estándar (DE) de $\pm 15,12$ años. Los resultados desglosados por grupos de edad y sexo, se muestran en la fig 17.

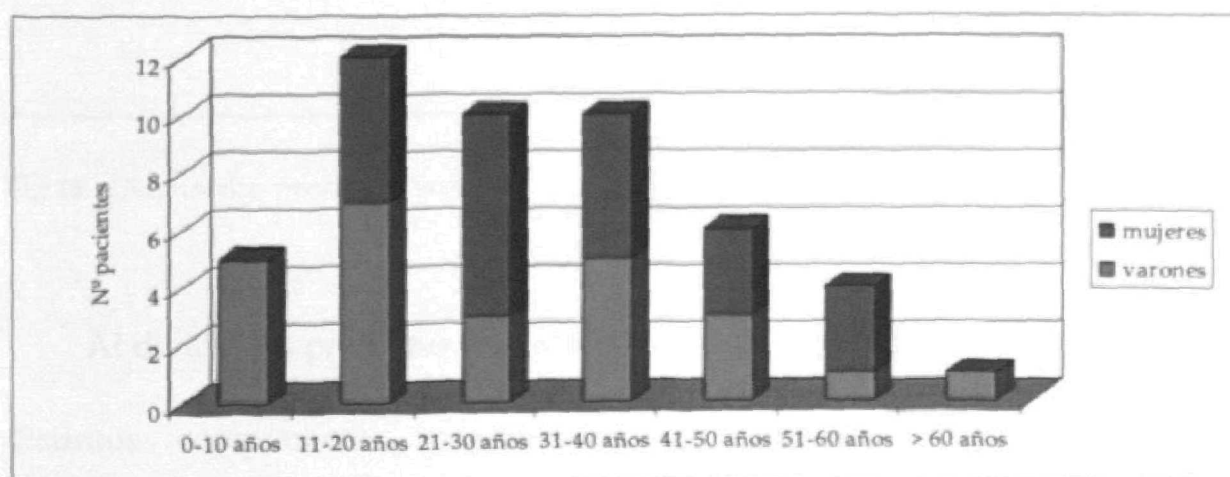


Fig 17.- Edad al diagnóstico de EF.

Hubo un intervalo de tiempo hasta el diagnóstico de 11,53 años de media, con una DE de $\pm 10,87$ años.

En relación con los **diagnósticos previos y/o erróneos**, éstos se produjeron en 13 pacientes (26,5%). Alguno de los casos tuvo más de un diagnóstico previo. Las entidades clínicas más frecuentemente empleadas como diagnósticos previos, se detallan en la fig 18.

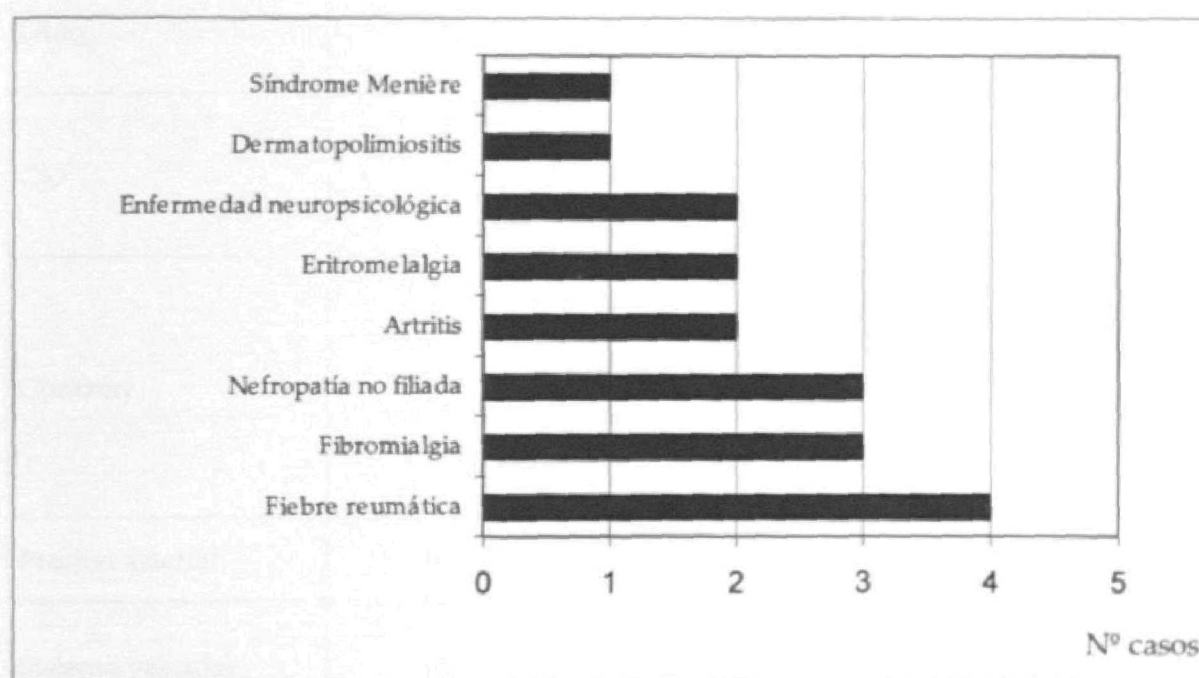


Fig 18.- Diagnóstico previo y/o erróneo

Al dividir los pacientes según el **número de órganos afectados** (se recogen distintos componentes y funciones del organismo para agrupar las manifestaciones clínico-biológicas; la mayoría de estos componentes representan órganos, aparatos o sistemas), se observó que el 65,3% (32 pacientes) tenía seis o menos de seis órganos afectados. El desglose según la afectación específica, se refleja en las tablas 3 y 4.

AFECCIÓN	CASOS (n = 49)	%	MANIFESTACIONES CLÍNICO-BIOLÓGICAS	Nº
Cerebrovascular	5	10,2 %	AIT	3
			Ictus	2
Sistema nervioso	30	61,2 %	Crisis dolor	25
			Anhidrosis/hipohidrosis	16
			Dolor crónico	13
			Otras	14
Psiquiátrico	13	26,5 %	Depresión	12
			Demencia	1
Oído	19	38,8 %	Pérdida audición	12
			Vértigo	7
			Tinnitus	6
Ojo	21	42,9 %	Córnea verticillata	16
			Vasos retinianos tortuosos	7
			Disminución agudeza visual	4
			Catarata subcapsular posterior	1
Corazón	19	38,8 %	HVI	13
			Disnea	9
			Palpitaciones	8
			Arritmia	5
			Conducción anormal	4
			Otras	5
Presión arterial	9	18,4 %	Hipertensión arterial	7
			Hipotensión arterial	2
Sistema vascular	10	20,4 %	Edema	6
			Varices	5
			Linfedema	1
Aparato respiratorio	7	14,3 %	Asma bronquial	5
			Disnea	3
Aparato nefrourinario	23	47 %	Proteinuria	15
			Microalbuminuria	9
			Insuficiencia renal	9
			Hemodiálisis	3
			Trasplante renal	3
			Otras	3

Tabla 3.- Órganos afectados y manifestaciones clínico-biológicas (1ª parte). AIT: Accidente isquémico transitorio. HVI: Hipertrofia de ventrículo izquierdo

En otras manifestaciones clínicas del sistema nervioso se incluyen: tres casos con insensibilidad térmica, tres con reflejos anómalos, dos con hipotensión postural, dos con síncope, dos con crisis comiciales, uno con hiperhidrosis y uno con hiperreflexia. Otras manifestaciones cardíacas son: tres casos de dolor torácico, un caso de valvulopatía aórtica y uno con síncope. En el aparato nefrourinario, otras manifestaciones clínicas son: dos pacientes con hematuria y un caso en diálisis peritoneal.

AFECCIÓN	CASOS (n = 49)	%	MANIFESTACIONES CLÍNICO-BIOLÓGICAS	Nº
Aparato digestivo	21	42,9 %	Dolor abdominal	15
			Náuseas	10
			Vómitos	8
			Diarrea	8
			Otras	6
Aparato genital	1	2 %	Priapismo	1
Sistema músculo-esquelético	16	32,7 %	Artralgias	11
			Mialgias	10
			Dolor generalizado	7
			Artropatía	4
			Otras	6
Piel	24	49 %	Angioqueratomas	24
			Telangiectasias	3
Afectación general	21	42,9 %	Intolerancia calor/frío	20
			Crisis febriles/fiebre de origen desconocido	8
			Alteraciones en la esfera sexual	2
			Reacciones alérgicas	1

Tabla 4.- Órganos afectados y manifestaciones clínico-biológicas (2ª parte)

Otras manifestaciones clínicas del aparato digestivo incluyen: tres casos de úlcera gástrica y tres con estreñimiento. En el sistema músculo-esquelético,

otras manifestaciones clínicas descritas son: tres casos con debilidad en miembros inferiores, dos con rigidez articular y un caso con inflamación articular.

Ocho pacientes (16,3%), de los que cinco eran del sexo masculino, tuvieron alguna enfermedad asociada o intercurrente. Las patologías descritas fueron: dos episodios de neumonía, una meningitis aguda, dos casos de hipotiroidismo (uno de ellos, subclínico), hiperplasia prostática benigna, hipertensión arterial, osteoporosis, carcinoma de recto-sigma con metástasis hepáticas, retraso mental y anemia ferropénica.

La calidad de vida de cada paciente se midió con la escala validada del Euroquality of Life (EQoL) (fig 19); se han recogido datos de 31 pacientes (63,3%), determinándose en cada uno la media de la calidad de vida, si ésta aparecía recogida en más de un cuestionario. Se obtuvo una media global en la calidad de vida del 67,20 %. También se midió el grado de dolor, con la escala validada del Brief Pain Inventory (BPI), y se objetivó que, de los 32 pacientes que completaron alguna vez el cuestionario, nueve no presentaban ni habían presentado dolor y 23 tenían o habían tenido dolor en algún momento, con una media de dolor de 4 puntos (sobre un máximo de 10 puntos).

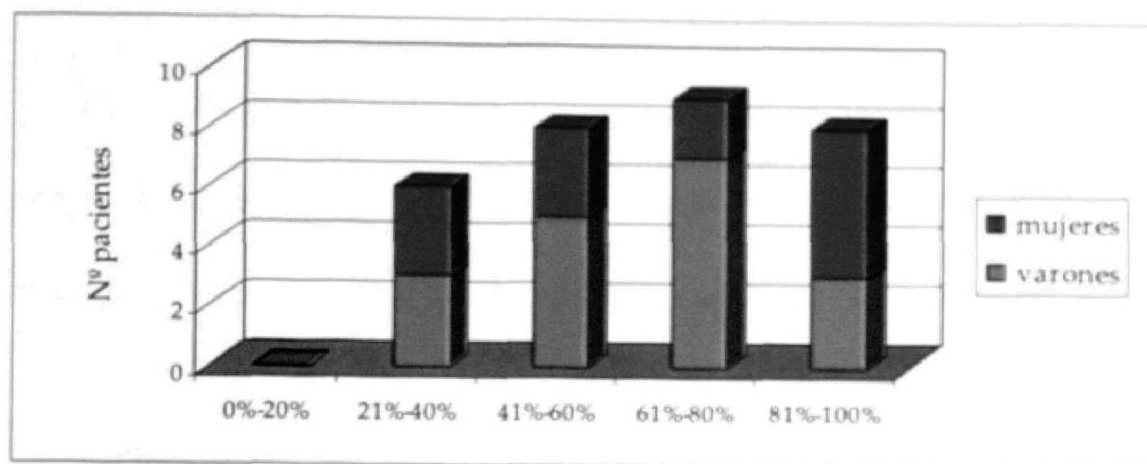


Fig 19.- Calidad de vida: Euroquality of Life (EQoL)

Con relación a la **medicación concomitante**, 31 pacientes (63,3%) han necesitado durante el tiempo del estudio algún tipo de tratamiento concomitante de forma habitual.

De los 31 pacientes con medicación concomitante, 25 tenían tratamiento con TSE. De los 18 pacientes que no tenían ningún tratamiento añadido, nueve estaban con TSE. Los fármacos más utilizados se resumen en la **fig 20**.

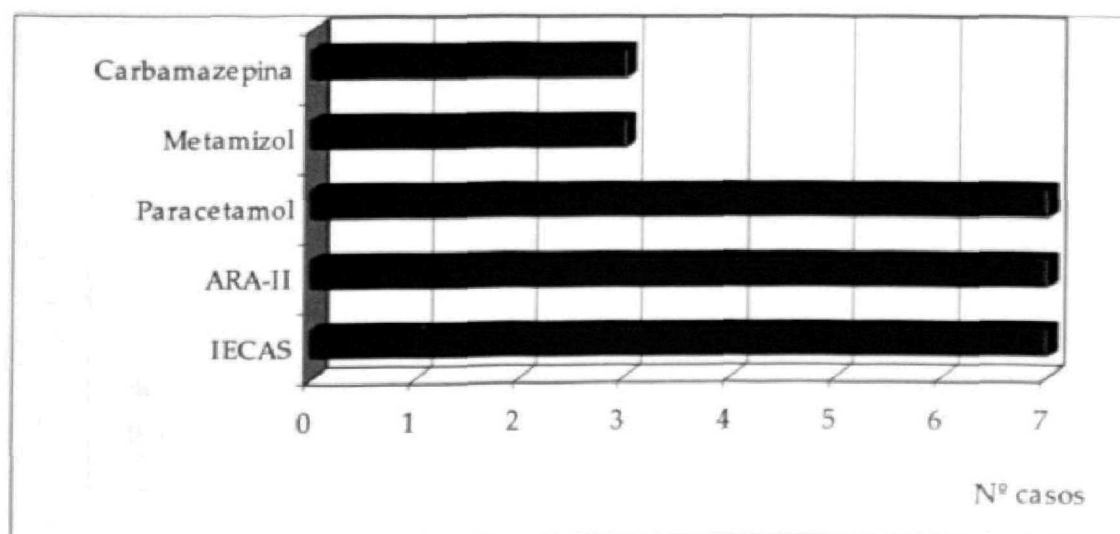


Fig 20.- Medicación concomitante más frecuente

De los 49 pacientes incluidos en este trabajo, 34 habían iniciado durante el tiempo de duración del estudio, tratamiento con TSE (fig 21). En la fig 22 se divide a los pacientes según el tiempo de tratamiento con agalsidasa alfa.

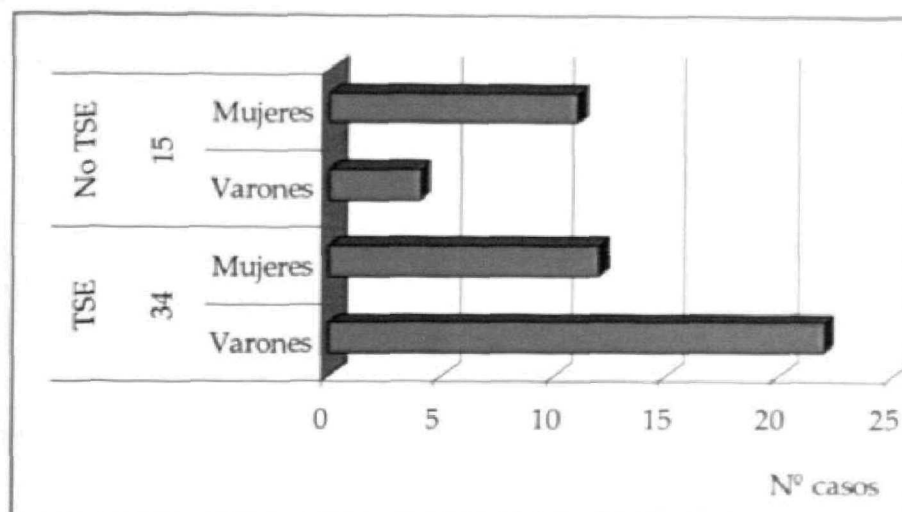


Fig 21.- Distribución de pacientes según recibieran tratamiento o no con agalsidasa alfa. TSE: terapia de sustitución enzimática.

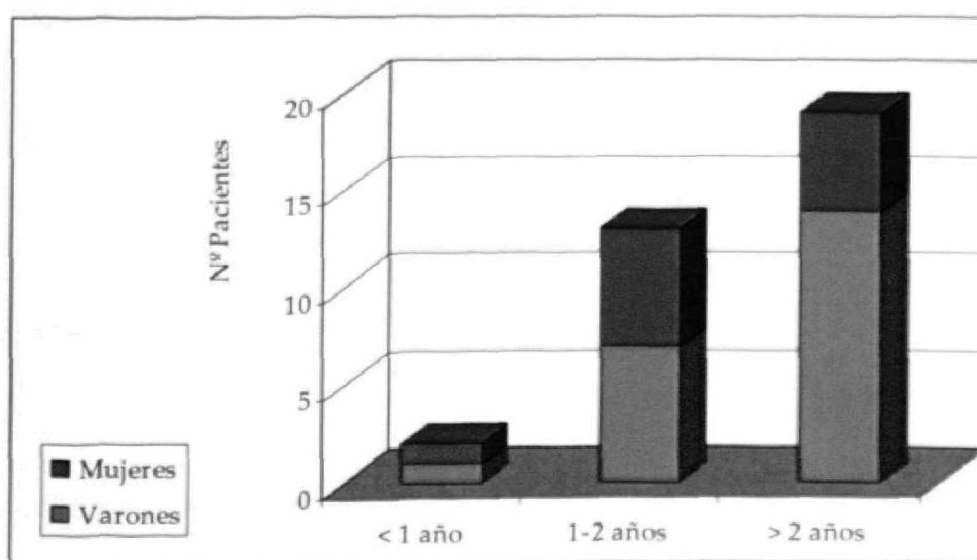


Fig 22.- Distribución de los 34 pacientes en tratamiento con TSE, según sexo y tiempo de tratamiento con agalsidasa alfa.

V.1.3.- Datos genéticos

El gen afectado en la EF es el gen GAL, que se localiza en el brazo largo del cromosoma X (Xq22.1). Se dispone de datos sobre la mutación en el DNA en 44 pacientes (90%), incluyendo la secuencia genética en 43 de ellos. Los miembros de una misma familia comparten la misma mutación del DNA.

El perfil genético queda determinado por el tipo de mutación que más se observa, que es la mutación "*missense*"; se define como el cambio de un nucleótido por otro, y que genera cambio en el aminoácido que se va a codificar. Los tipos de mutación descritos se resumen en la siguiente tabla (tabla 5)

TIPO DE MUTACIÓN	Nº
MISSENSE	13
NONSENSE	1
INSERCIÓN	1
DELECIÓN	3

Tabla 5.- Tipos de mutaciones en 18 familias con EF.

En cuanto a los niveles de α -galactosidasa A encontrados en los 44 pacientes en que se midieron, la media fue del 18,20% del valor normal, con una DE de $\pm 15,64$. Los datos desglosados se recogen en la fig 23.

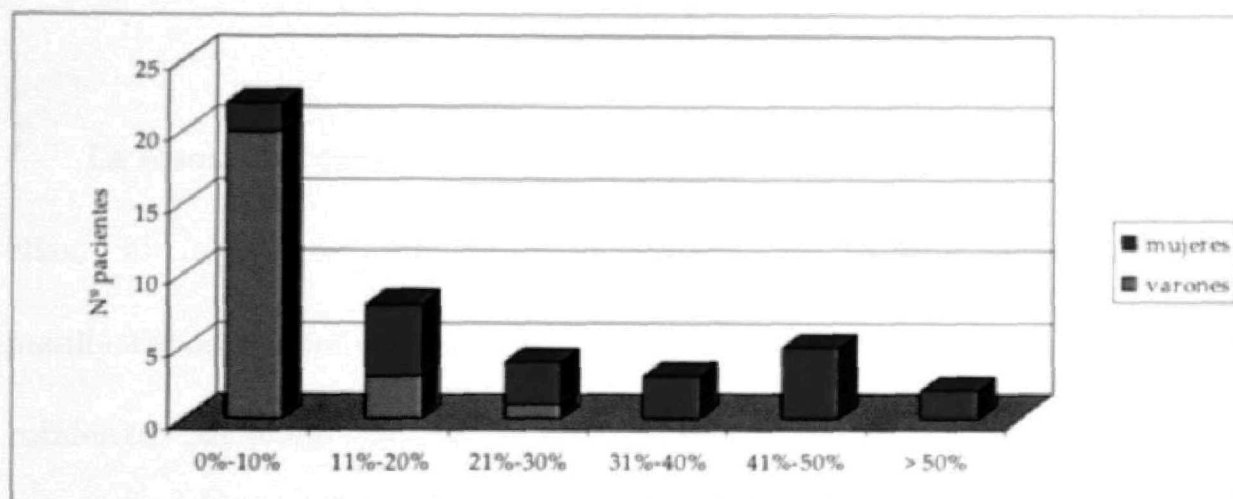


Fig 23.- Cuantificación de α -galactosidasa A en %.

V.1.4.- Estudio descriptivo en mujeres

La media de **edad** de las 23 mujeres de este estudio fue de 38 años, con una DE de $\pm 14,74$ años. En cuanto a la **edad de inicio de los síntomas**, la media fue de 22,4 años (DE: $\pm 12,64$); desglosada por edades, se recoge en la fig 24.

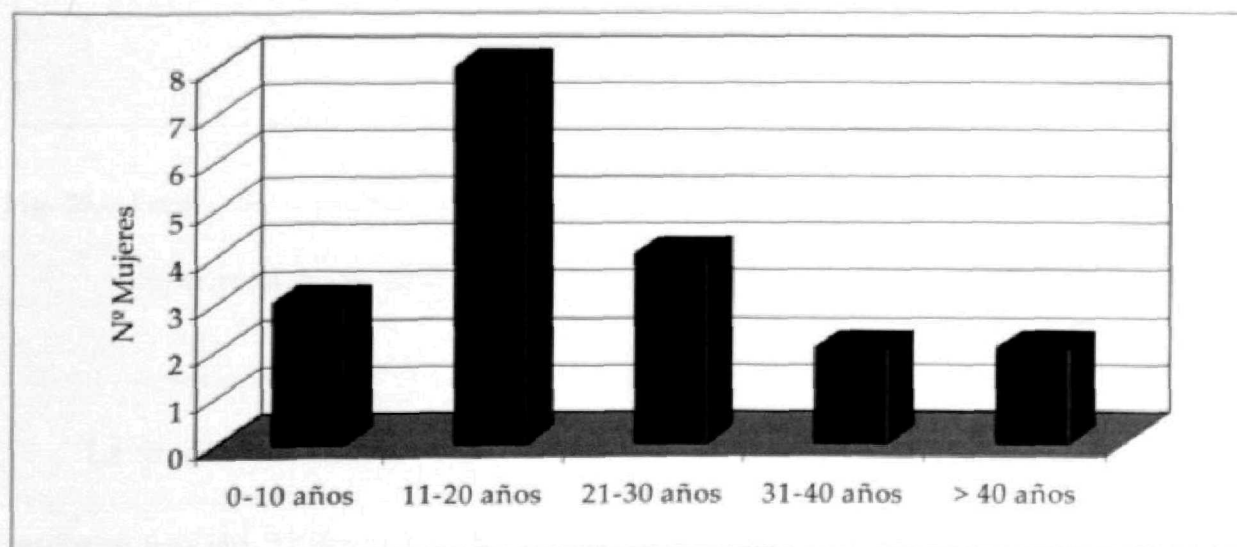


Fig 24.- Edad de inicio de síntomas en mujeres con EF.

La forma de comienzo, se describe en 19 mujeres; en más de la mitad de ellas, el comienzo fue multisintomático. En "otros síntomas", hay manifestaciones clínicas variadas, que sólo han presentado como forma de comienzo pacientes aisladas, que son: depresión, hematuria, hipertensión arterial, tinnitus, disnea, vértigo, rigidez articular, telangiectasias y vasos retinianos tortuosos. Los resultados aparecen en el siguiente gráfico (fig 25).

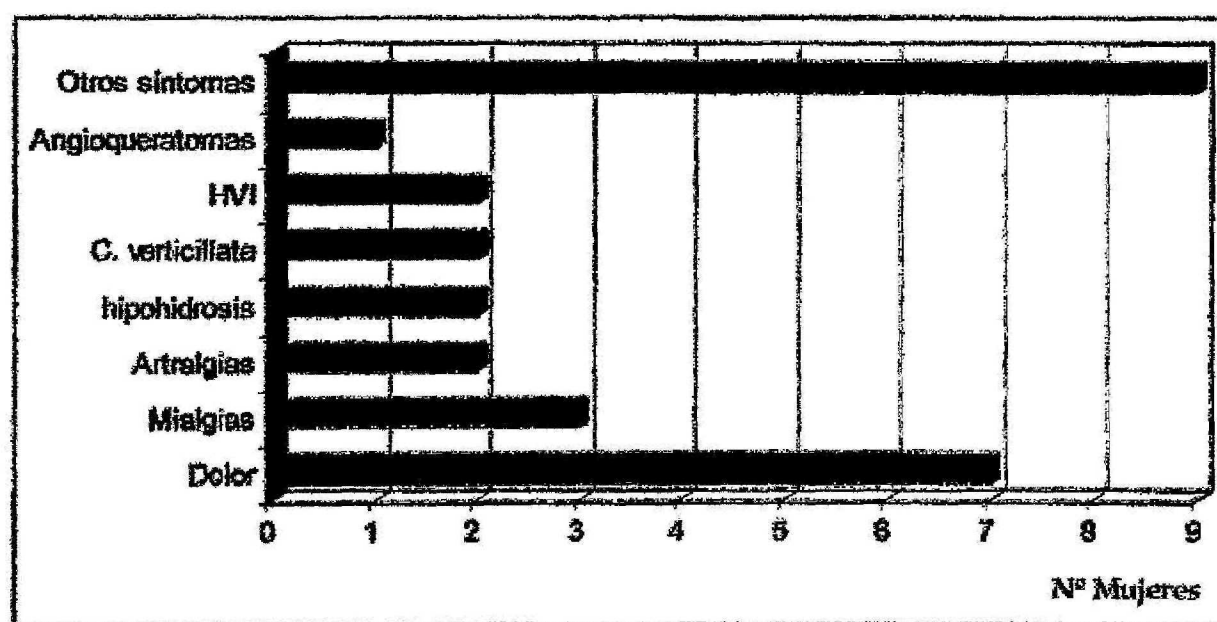


Fig 25.- Forma de comienzo en mujeres con EF. C. verticillata: córnea verticillata. HVI: hipertrofia de ventrículo izquierdo.

La media de edad a la que se realizó el diagnóstico de EF en el grupo de mujeres fue de 32,7 años (DE: $\pm 12,98$ años). Los resultados desglosados por edad, se muestran en la fig 26.

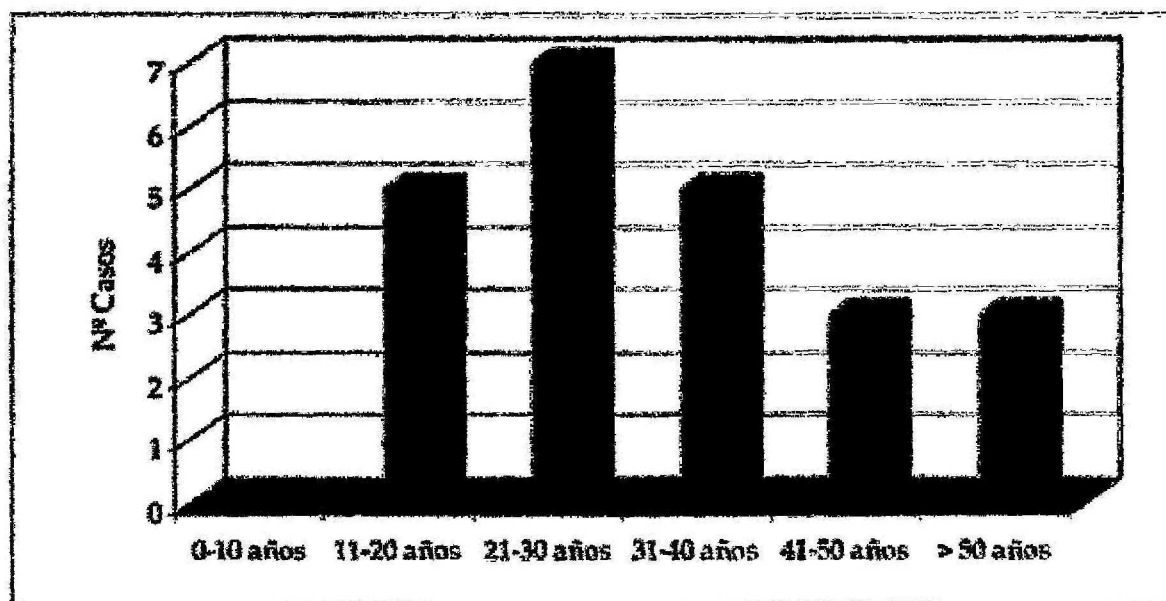


Fig 26.- Edad al diagnóstico en mujeres con EF.

Hubo una demora en el diagnóstico de 9 años de media (DE: $\pm 10,23$ años).

Al dividir a las pacientes según el número de órganos afectados, el 87% (20 de las 23 mujeres) tenía seis o menos de seis órganos afectados. El desglose según la afectación específica, se refleja en la tabla 5.

AFECCIÓN	CASOS (n = 23)	%	MANIFESTACIONES CLÍNICO-BIOLÓGICAS	Nº
Cerebrovascular	1	4,3 %	AIT	1
Sistema nervioso	11	47,8 %	Crisis dolor	10
			Dolor crónico	6
			Anhidrosis/hipohidrosis	2
			Otros	2
Psiquiátrico	5	21,8 %	Depresión	5
Oído	6	26,1 %	Tinnitus	3
			Vértigo	3
			Pérdida audición	2
Ojo	8	34,8 %	Córnea verticillata	7
			Disminución agudeza visual	1
			Vasos retinianos tortuosos	1
Corazón	8	34,8 %	HVI	3
			Dolor torácico	3
			Palpitaciones	2
			Arritmia	1
			Disnea	2
Presión arterial	5	21,8 %	Hipertensión arterial	4
			Hipotensión arterial	1
Sistema vascular	3	13 %	Varices	3
			Edema	1
Aparato respiratorio	2	8,7 %	Asma bronquial	1
			Disnea	1
Aparato nefrouinario	6	26,1 %	Proteinuria	4
			Microalbuminuria	3
			Insuficiencia renal	1
Aparato digestivo	8	34,8 %	Dolor abdominal	4
			Náuseas	4
			Diarrea	2
			Otros	2
Sistema músculo-esquelético	9	39,1 %	Artralgias	6
			Mialgias	5
			Dolor generalizado	3
			Artropatía	3
			Otros	5
Piel	4	17,4 %	Angioqueratomas	4
			Telangiectasias	1
General	2	8,7 %	Intolerancia calor/frío	2
			Alteraciones en la esfera sexual	2

Tabla 5.- Órganos afectados y manifestaciones clínico-biológicas en mujeres con EF. AIT:

Accidente isquémico transitorio. HVI: Hipertrofia de ventrículo izquierdo

En otras manifestaciones clínico-biológicas del sistema nervioso se incluyen: un caso con insensibilidad térmica y uno con hiperhidrosis. Otras manifestaciones digestivas son: un caso con úlcera gástrica y un caso con vómitos. Otras manifestaciones del sistema músculo-esquelético descritas son: un caso con inflamación articular, dos casos con debilidad en miembros inferiores y dos con rigidez articular.

La calidad de vida en las mujeres se resume en la fig 27.

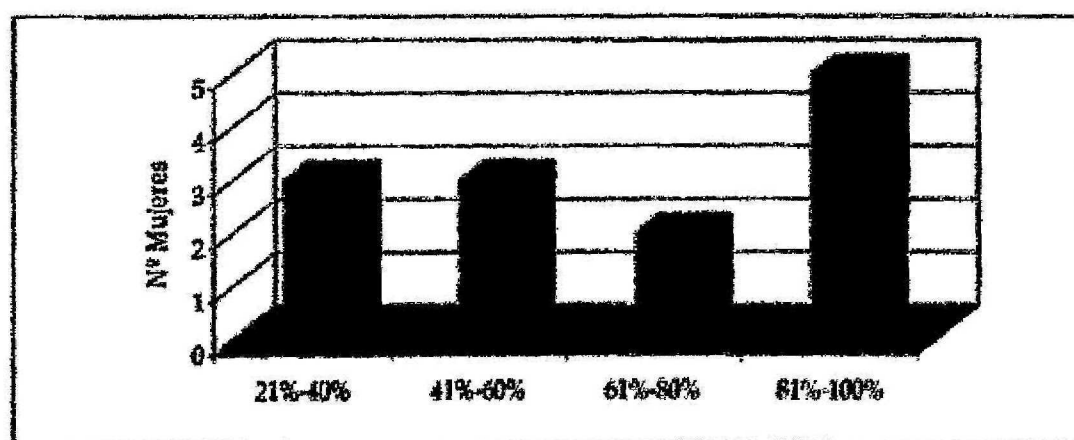


Fig 27.- Calidad de vida en mujeres con EF.

En cuanto a la medicación concomitante, de las 23 mujeres, 11 (47,8%) han necesitado durante el tiempo del estudio algún tipo de tratamiento concomitante de forma habitual. De estas 11 pacientes, ocho estaban en tratamiento con TSE.

Se midieron los niveles de α -galactosidasa A en suero en 20 mujeres, con una media de 34,43% (DE: $\pm 22,48$). Los datos se recogen en la fig 28.

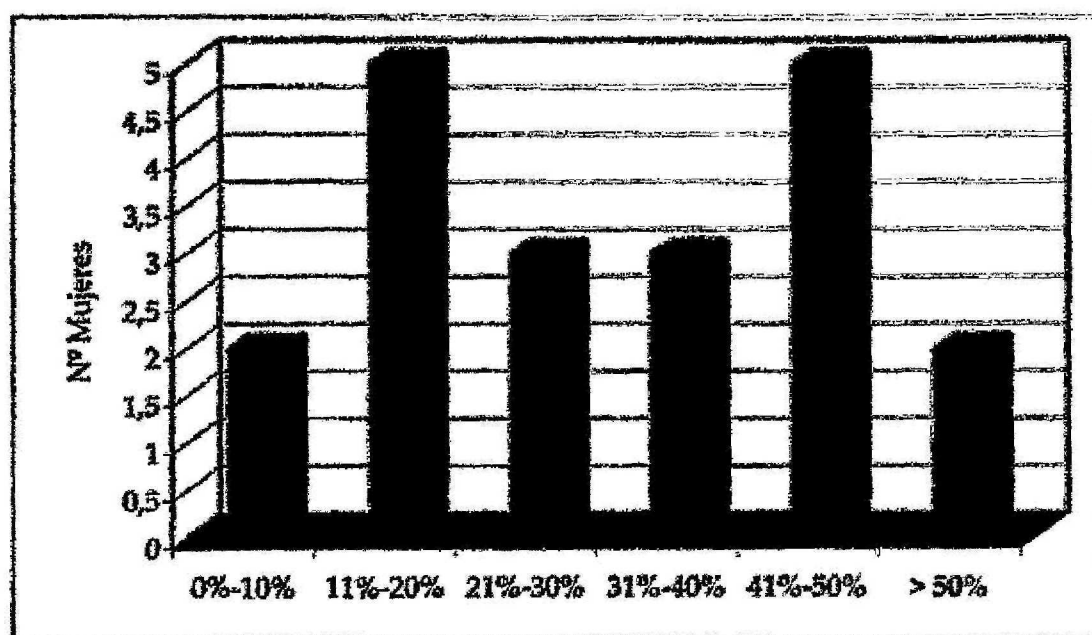


Fig 28.- Cuantificación de α -galactosidasa A en mujeres con EF.

V.2.- ESTUDIO ANALÍTICO

V.2.1.- Datos bioquímicos y hematológicos

Al evaluar la función renal de forma basal, a los 12 y a los 24 meses de seguimiento, hubo 18 pacientes (entre tratados y no tratados con TSE) de los que se disponía de datos de creatinina sérica medida en mg/dl. La media en estos valores fue de 1,42 (DE: $\pm 1,48$) en el estudio basal, 1,2172 (DE: $\pm 0,56$) a los 12 meses y 1,243 (DE: $\pm 0,62$) a los 24 meses. Sólo el valor medio de creatinina sérica basal se encontraba aumentado con respecto a los valores de referencia. Estos datos se representan en la fig 29.

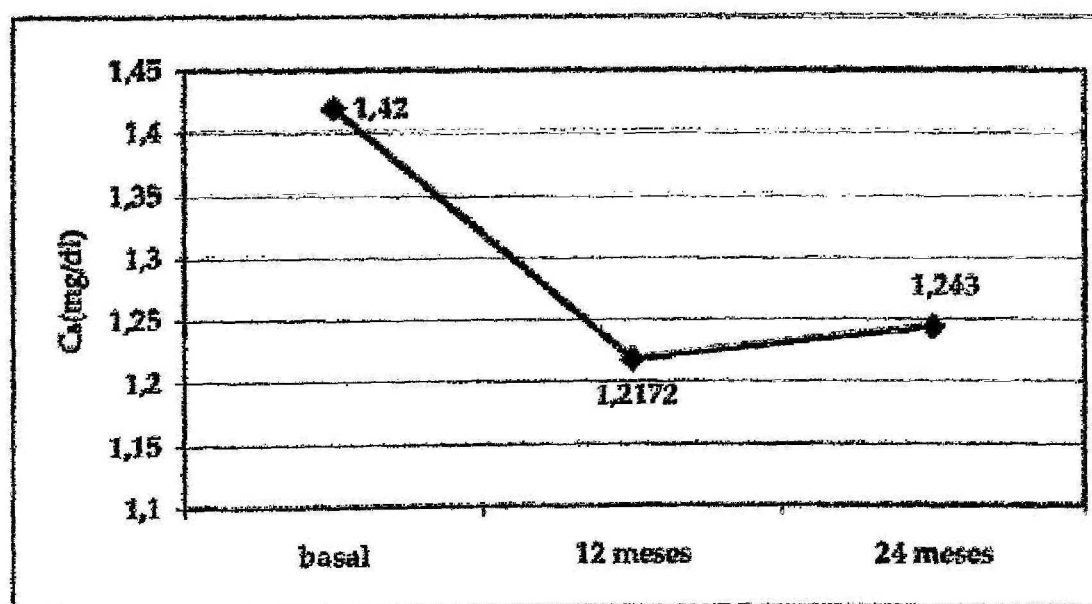


Fig 29.- Evolución en la creatinina sérica en 18 pacientes con EF. Cs: creatinina sérica.

No hubo diferencias significativas entre las cifras de creatinina sérica en las distintas etapas del seguimiento.

En cuanto al filtrado glomerular renal (FGR), hay datos de seguimiento hasta 24 meses en 16 pacientes, cuyos resultados, expresados en ml/min, como medias y DE son de 83,369 (DE: $\pm 38,37$) de forma basal, 85,106 (DE: $\pm 39,18$) a los 12 meses y 89,2125 (DE: $\pm 42,62$), todos ellos dentro de los límites normales. Las medias se recogen en este gráfico (fig 30).

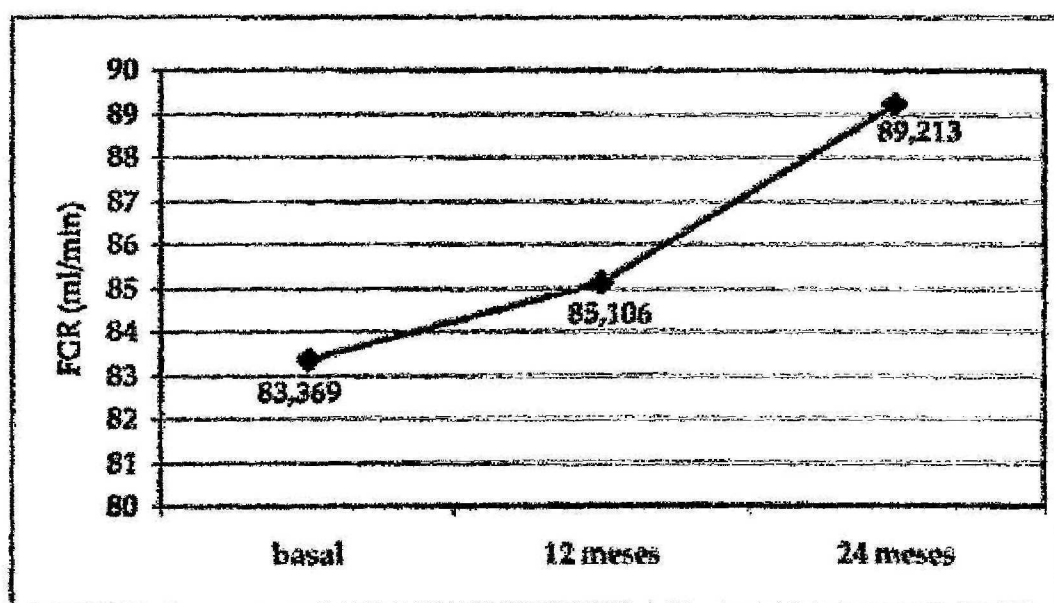


Fig 30.- Evolución en el filtrado glomerular renal (FGR) en 16 pacientes con EF.

No hubo diferencias significativas entre las cifras de FGR en las distintas etapas del seguimiento.

Se dispone de datos de seguimiento basal, a los 12 y 24 meses de los valores de proteinuria en 13 pacientes. La media en estos valores expresada en mg/24 h, fue de 1042 (DE: ± 1238) en el estudio basal, 1267 (DE: ± 1405) a los 12

meses y 906 (DE: ± 1105) a los 24 meses. Todos ellos en rango de proteinuria anormalmente aumentada, sin diferencias significativas entre los distintos tiempos de seguimiento. Estos datos se reflejan en la fig 31.

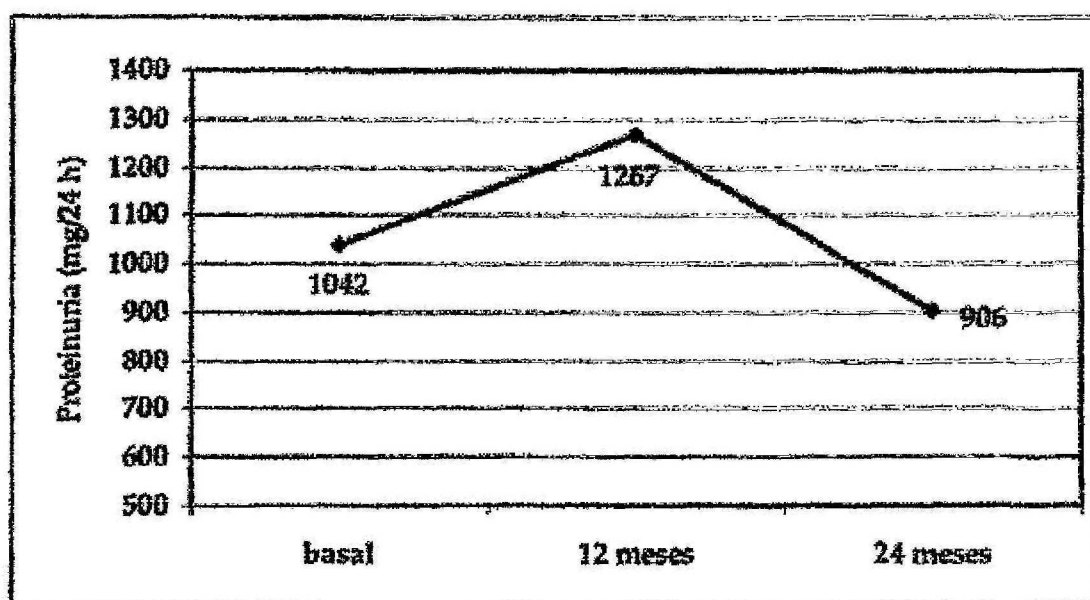


Fig 31.- Evolución en los valores de proteinuria en 13 pacientes con EF.

Sólo se disponía de datos de microalbuminuria en 3 pacientes a los 0, 12 y 24 meses, con una media global de 33,6 $\mu\text{g}/\text{min}$ (DE: ± 21).

Con relación a las cifras de hemoglobina, hay datos basales, a los 12 y a los 24 meses en 23 pacientes. La media en la determinación basal fue de 13,52 g/dl (DE: $\pm 1,15$), a los 12 meses de 13,51 g/dl (DE: $\pm 1,35$) y a los 24 meses de 13,53 g/dl (DE: $\pm 1,14$), sin apreciarse diferencias significativas entre los tres grupos.

En cuanto al perfil lipídico, se midió el colesterol total, en mg/dl, de forma basal, a los 12 y a los 24 meses en 22 pacientes. La media a los 0 meses fue de 188,45 mg/dl (DE: $\pm 30,81$), a los 12 meses de 189 mg/dl (DE: $\pm 36,95$) y a los 24 meses de 180,32 mg/dl (DE: $\pm 35,67$). No se advirtieron diferencias significativas entre las distintas etapas de seguimiento.

Hay datos de cifras de colesterol HDL, expresadas en mg/dl, a los 0, 12 y 24 meses en 10 pacientes. La media a los 0 meses fue de 61,50 mg/dl (DE: $\pm 13,35$), a los 12 meses de 62,50 mg/dl (DE: $\pm 16,20$) y a los 24 meses de 56,60 mg/dl (DE: $\pm 11,67$). No se observaron diferencias significativas entre los tres periodos de estudio.

Se dispone de valores de colesterol LDL, en mg/dl, a los 0, 12 y 24 meses en 9 pacientes. La media a los 0 meses fue de 126,11 mg/dl (DE: $\pm 30,79$), a los 12 meses de 130,22 mg/dl (DE: $\pm 27,68$) y a los 24 meses de 116,89 mg/dl (DE: $\pm 30,52$). No hubo diferencias significativas entre las distintas etapas de seguimiento.

En relación con los valores de triglicéridos, medidos en mg/dl, a los 0, 12 y 24 meses, se recogen datos de 22 pacientes. La media en la determinación basal fue de 94,18 mg/dl (DE: $\pm 40,91$), a los 12 meses de 83,45 mg/dl (DE: $\pm 39,47$) y a

los 24 meses de 81,64 mg/dl (DE: \pm 50,20). Sin apreciarse diferencias significativas entre las distintas etapas de seguimiento.

Todas las medias de las determinaciones del perfil lipídico se encontraban en rangos de normalidad.

V.2.2.- Técnicas de imagen

Hay recogidos datos ecocardiográficos basales, a los 12 meses y a los 24 meses en 13 pacientes. Los valores medios de espesor de la pared posterior de VI fueron de 11,23 mm (DE: \pm 4,53) a los 0 meses, 12,15 (DE: \pm 3,58) a los 12 meses y 12,62 (DE: \pm 3,36) a los 24 meses; sin que existieran diferencias significativas entre los distintos tiempos de seguimiento.

En la fig 32 se desglosan los resultados en grupos, según el espesor de la pared posterior de VI. Y se observa que en la determinación basal, cuatro pacientes tienen criterios ecográficos de HVI; a los 12 meses de seguimiento, ocho pacientes; y a los 24 meses, siete pacientes.

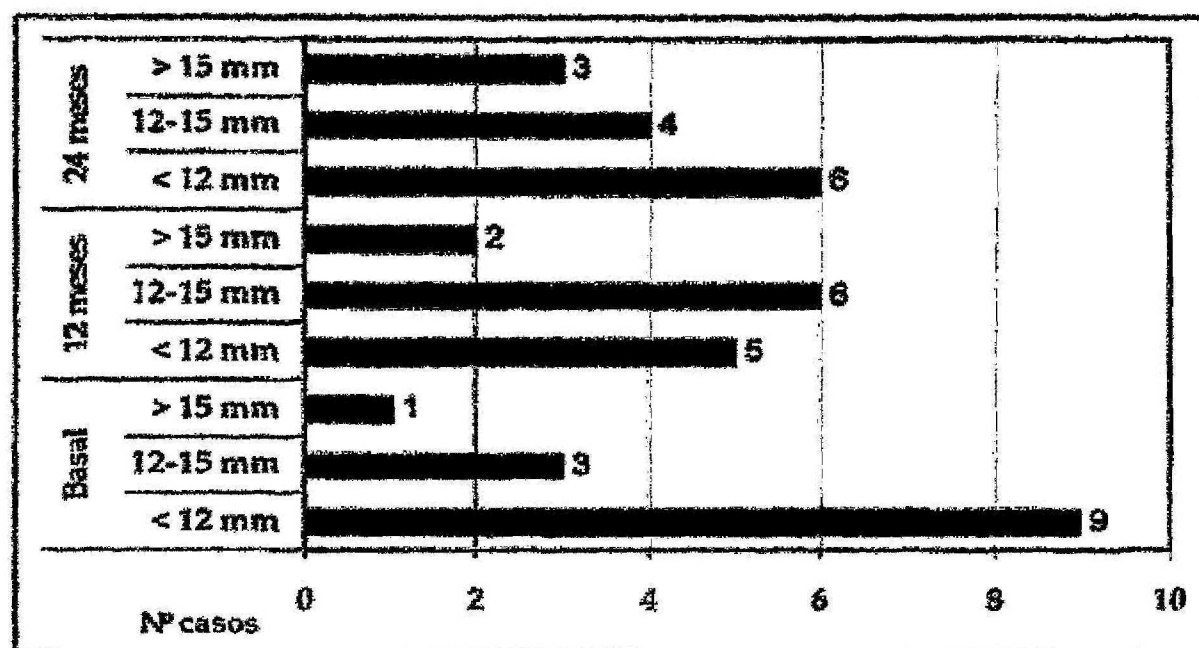


Fig 32.- Espesor de la pared posterior de ventrículo izquierdo en 13 casos.

En relación con los hallazgos de la resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral, ésta se ha realizado en algún momento del seguimiento a 17 pacientes. Los resultados se resumen en la siguiente tabla (tabla 6)

NORMAL	ANORMAL: 9 (53 %)	
	Lesiones isquémicas	Lesiones inespecíficas
8 (47 %)	6 (35,3 %)	3 (17,7 %)

Tabla 6.- Hallazgos de RMN cerebral en 17 pacientes con EF.

Al relacionar los hallazgos de la RMN cerebral con los pacientes que presentaron ictus o AIT (dos pacientes con ictus; tres pacientes con AIT), se realizó RMN a cuatro de ellos: en tres casos se objetivaron lesiones isquémicas (dos AIT, un ictus) y en uno de ellos (ictus), fueron lesiones inespecíficas. La media de edad de los pacientes que presentaron lesiones isquémicas (con o sin

expresividad clínica) fue de 53,5 años (cuatro varones y dos mujeres). Mientras que la media de edad de los pacientes que tuvieron ALT o ictus fue de 56,2 años (cuatro varones y una mujer); sólo uno de ellos, varón con 42 años, era menor de 45 años.

V.2.3. Comparación de la expresividad clínico-biológica entre varones y mujeres

El análisis de la expresividad clínica de la EF según el sexo, se resume en la tabla 7.

	Nº casos	
	Varones	Mujeres
De 0 a 5 manifestaciones clínico-biológicas	5	15
De 6 a 15 manifestaciones clínico-biológicas	13	7
Más de 15 manifestaciones clínico-biológicas	8	1

Tabla 7.- Manifestaciones clínico-biológicas en los pacientes con EF, según el sexo.

Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos, en relación con el número de manifestaciones clínico-biológicas, con $p=0,001$.

En cuanto a las diferencias concretas en las manifestaciones clínico-biológicas, las más destacadas se recogen en la tabla 8.

Afectación	Nº casos		Significación estadística
	Varones	Mujeres	
Córnea verticillata	9	7	NS
Angioqueratomas	20	4	$p<0,05$
Anhidrosis/hipohidrosis	14	2	$p<0,05$
HVI	10	3	NS
Proteinuria	11	4	NS
Pérdida audición	10	2	$p<0,05$
AIT/ictus	4	1	NS

Tabla 8.- Diferencias en algunas manifestaciones clínico-biológicas entre varones y mujeres con EF. NS: No significativo.

V.2.4.- Comparación de la expresividad clínico-biológica entre tratados y no tratados con TSE

Las diferencias en la expresividad clínico-biológica entre pacientes tratados y no tratados con TSE, se resumen en la tabla 9.

	Nº casos	
	No TSE	TSE
De 0 a 5 manifestaciones clínico-biológicas	12	8
De 6 a 15 manifestaciones clínico-biológicas	2	18
Más de 15 manifestaciones clínico-biológicas	1	8

Tabla 11.- Manifestaciones clínico-biológicas en los pacientes con EF tratados y no tratados con TSE.

Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, en relación con el nº de manifestaciones clínico-biológicas, con $p=0,044$.

Las diferencias concretas en las manifestaciones clínico-biológicas entre tratados y no tratados con TSE se recogen en la tabla 12.

Afectación	No TSE n = 15	TSE n = 34	Significación estadística
Crisis de dolor	4	21	$p=0,032$
Anhidrosis/hipohidrosis	0	16	$p=0,011$
Proteinuria/microalbuminuria	3	17	$p=0,042$
Dolor abdominal	1	14	$p=0,019$
Angioqueratomas	1	23	$p<0,001$
Insuficiencia renal	2	8	NS
HVI	3	10	NS
Intolerancia calor/frío	0	20	$p<0,001$

Tabla 12.- Diferencias en algunas manifestaciones clínico-biológicas entre tratados y no tratados con TSE.

Al comparar la evolución en el tiempo (0, 12 y 24 meses) de las cifras de creatinina sérica, FGR, proteinuria e HVI, no se observaron diferencias significativas, entre el grupo de no tratados con TSE y el tratado con TSE. En las fig 33, 34, 35 y 36 se expresan los valores de cada grupo.

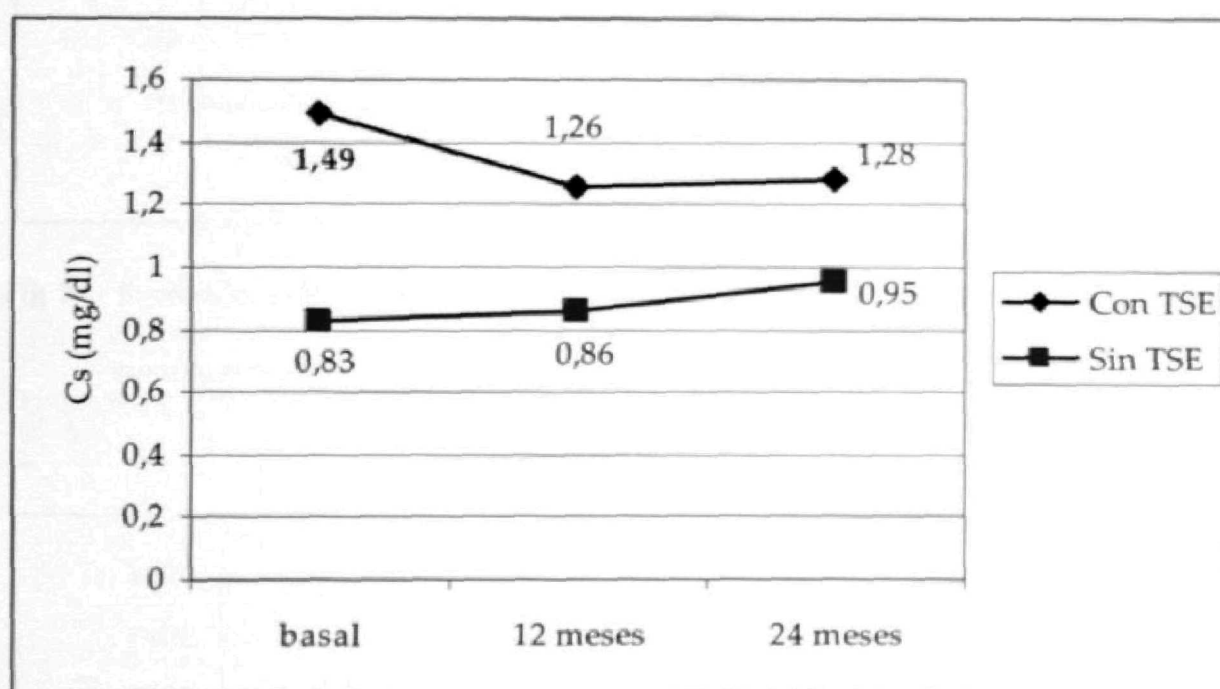


Fig 33.- Evolución en la creatinina sérica en pacientes con EF tratados (16 casos) y no tratados (dos casos) con TSE. Cs: creatinina sérica.

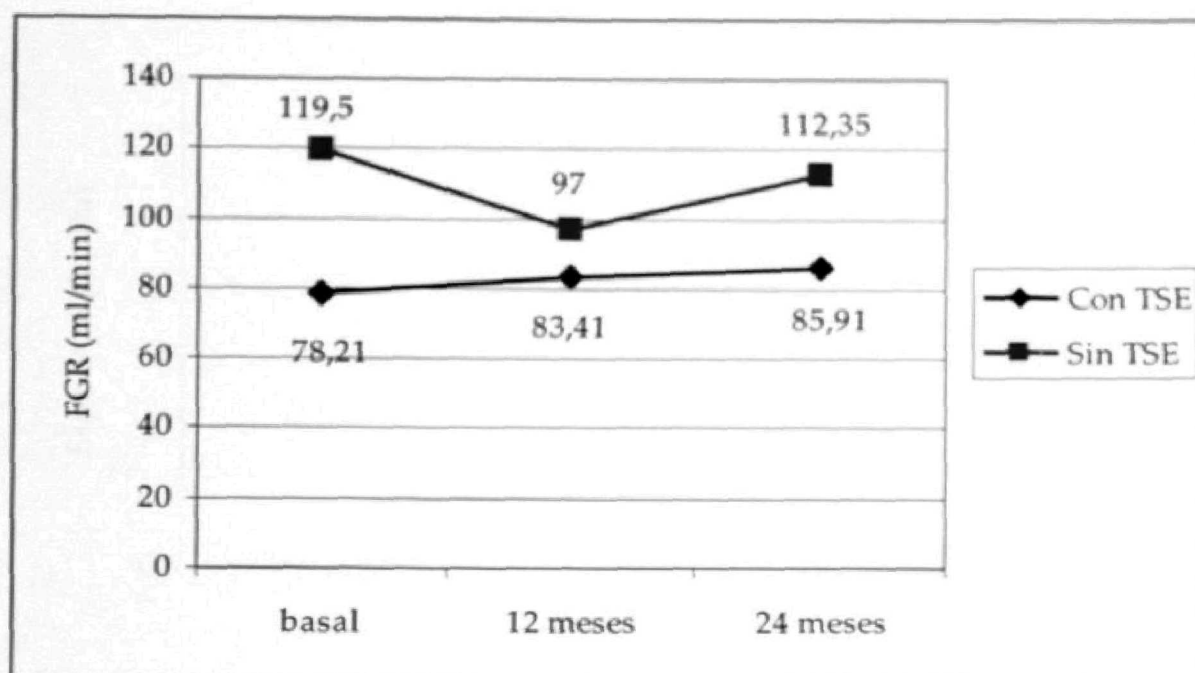


Fig 34.- Evolución en el filtrado glomerular renal (FGR) en pacientes con EF tratados (14 casos) y no tratados (dos casos) con TSE.

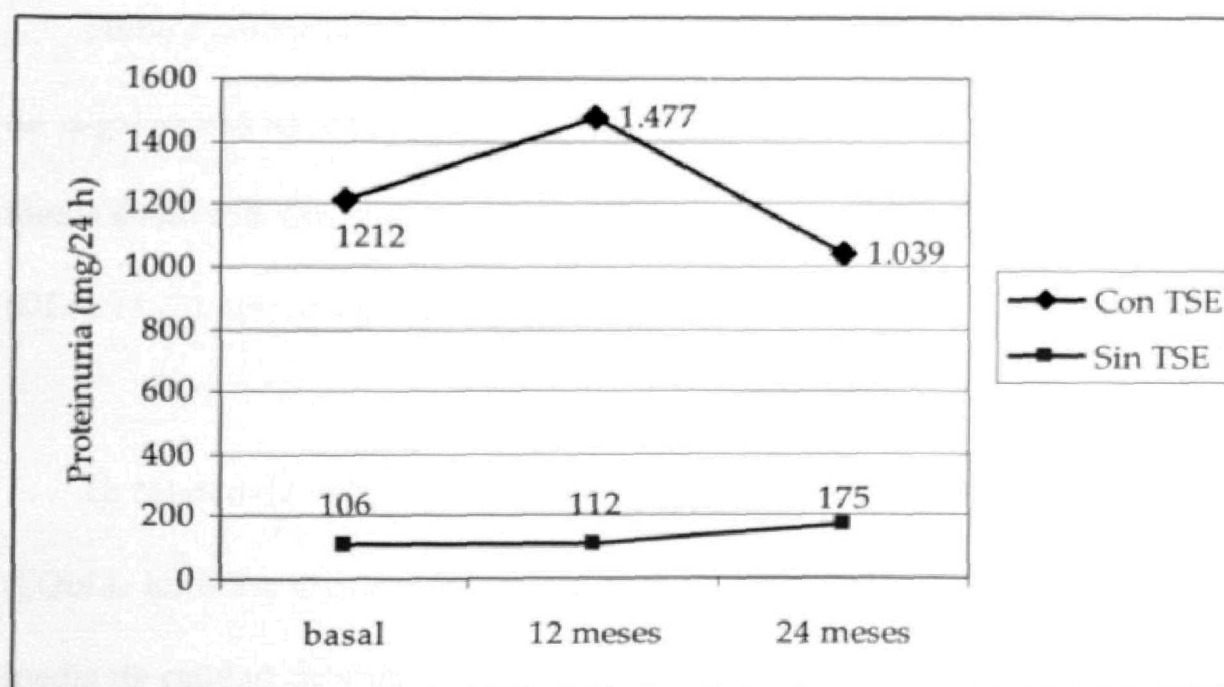


Fig 35.- Evolución en la proteinuria en pacientes con EF tratados (11 casos) y no tratados (dos casos) con TSE.

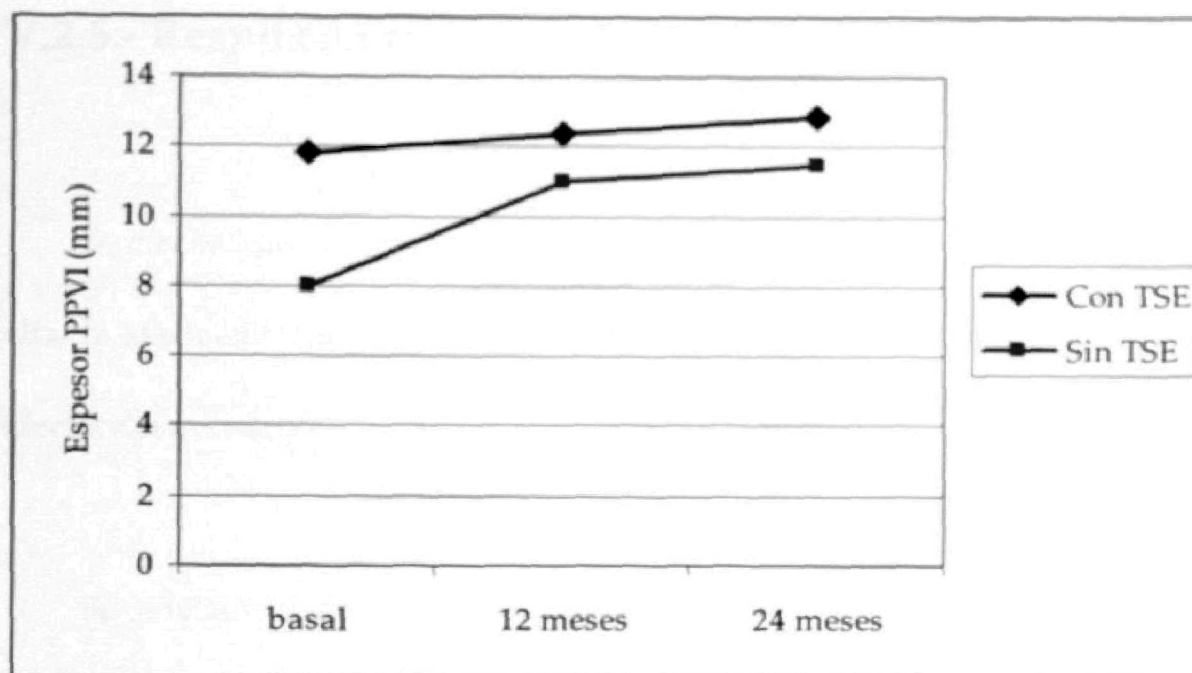


Fig 36.- Evolución en la HVI en pacientes con EF tratados (11 casos) y no tratados (dos casos) con TSE, $p=0,028$. PPVI: Pared posterior de ventrículo izquierdo.

Hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar los niveles de α -galactosidasa en suero entre los pacientes tratados y no tratados. La media en no tratados era de 36,43 % (DE: $\pm 27,40$) y en los tratados, de 11,37 % (DE: $\pm 14,73$), con una $p=0,01$.

La calidad de vida medida con la escala validada del Euroquality of Life (EQoL), también mostró diferencias significativas entre ambos grupos. La media de calidad de vida en no tratados fue de 87,14 % (DE: $\pm 16,04$) y en los tratados, de 61,38 % (DE: $\pm 19,91$), con una $p=0,004$.

V.2.5.- Respuesta al tratamiento con TSE

Se emplearon como marcadores de respuesta al tratamiento con agalsidasa alfa, la afectación renal, midiendo la creatinina sérica, FGR y proteinuria; y la afectación miocárdica, mediante el espesor de la PPVI.

Se analizó la función renal de forma basal y tras 12 y 24 meses de tratamiento con TSE.

Se recogieron datos de creatinina sérica (medida en mg/dl) en 16 pacientes. La media en estos valores fue de 1,49 (DE: $\pm 1,56$) en el estudio basal, 1,26 (DE: $\pm 0,58$) a los 12 meses y 1,28 (DE: $\pm 0,65$) a los 24 meses. No se observaron diferencias significativas al comparar las distintas etapas de seguimiento.

En cuanto al filtrado glomerular renal (FGR), hay recogidos datos de 14 pacientes a los 0, 12 y 24 meses de tratamiento con TSE. Los resultados, expresados en ml/min, fueron de 78,21 (DE: $\pm 37,71$) de forma basal, 83,41 (DE: $\pm 41,31$) a los 12 meses y 85,91 (DE: $\pm 44,00$). Sólo la media de las determinaciones de forma basal estaba por debajo de límites normales. Las medias y sus DE se recogen en la fig 37.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos.

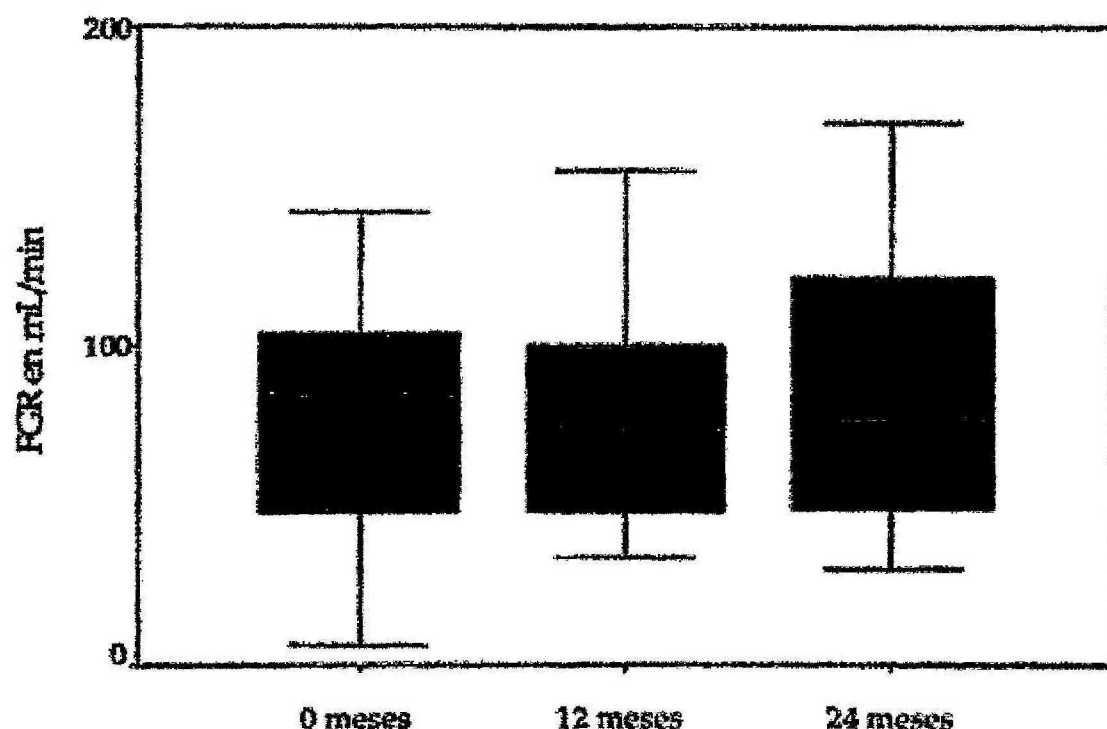


Fig 37.- Evolución en los valores de FGR en 14 pacientes en tratamiento con TSE.

La proteinuria (expresada en mg/24 h) se determinó en 11 pacientes que estaban en tratamiento con TSE a los 0, 12 y 24 meses. Se obtuvieron valores cuyas medias y DE fueron: 1211,82 (DE: \pm 1278) a los 0 meses, 1476,55 (DE: \pm 1433,58) a los 12 meses y 1038,91 (DE: \pm 1156,77) a los 24 meses. Todos ellos en rango de proteinuria anormalmente aumentada. No hubo diferencias significativas entre los valores a los 0 meses y a los 12 meses; pero sí, con una

$p=0,015$, entre los valores a los 12 meses y a los 24 meses. Estos datos quedan reflejados en la fig 38.

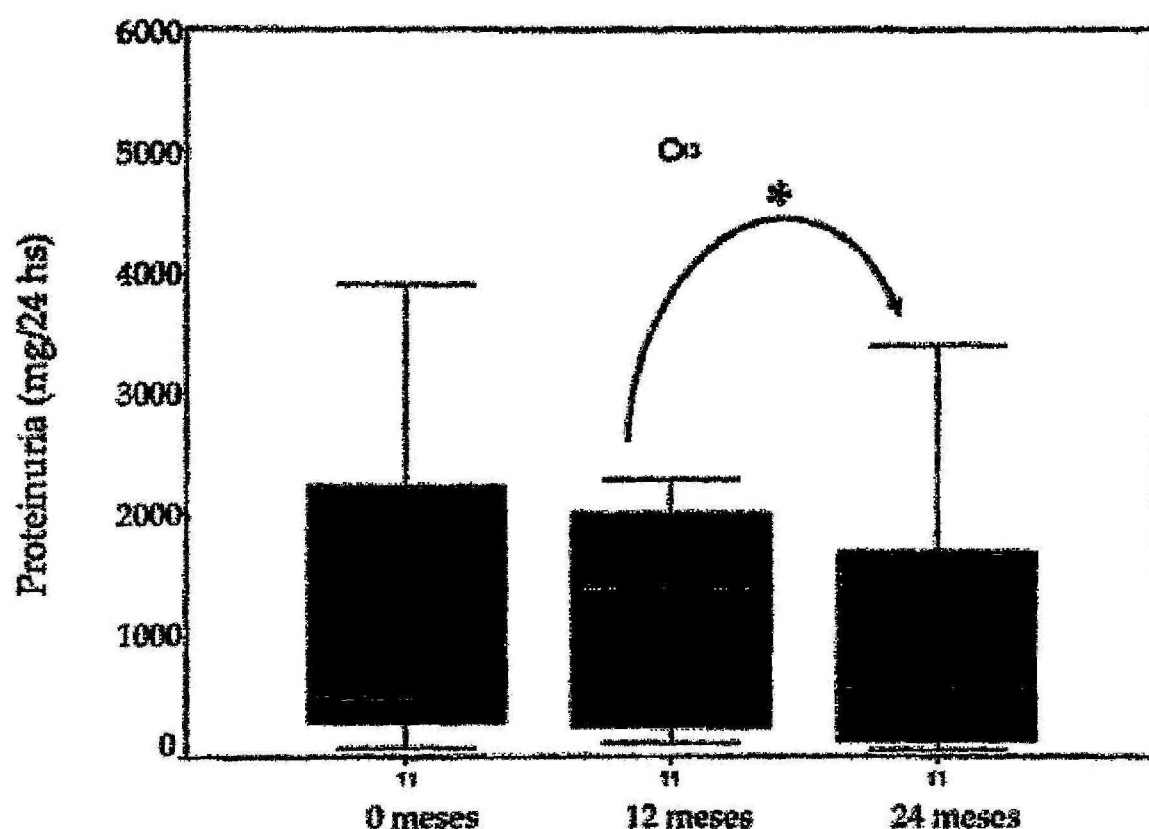


Fig 38.- Evolución en los valores de proteinuria en 11 pacientes en tratamiento con TSE.

(*): $p=0,015$.

En cuanto a la afectación cardíaca, se analizó fundamentalmente la presencia de HVI, a través de la medición del espesor de la pared posterior del ventrículo izquierdo (PPVI), expresada en mm. Se disponía de ecocardiograma basal, a los 12 meses y a los 24 meses en 11 pacientes que estaban recibiendo tratamiento con TSE. Las medias y DE obtenidas fueron: 11,82 mm (DE: $\pm 4,53$) en la determinación basal, 12,36 mm (DE: $\pm 3,44$) a los 12 meses y 12,82 mm (DE:

$\pm 3,46$) a los 24 meses. No hubo diferencias significativas entre los valores en los distintos tiempos de tratamiento. Estos resultados se resumen en la fig 39.

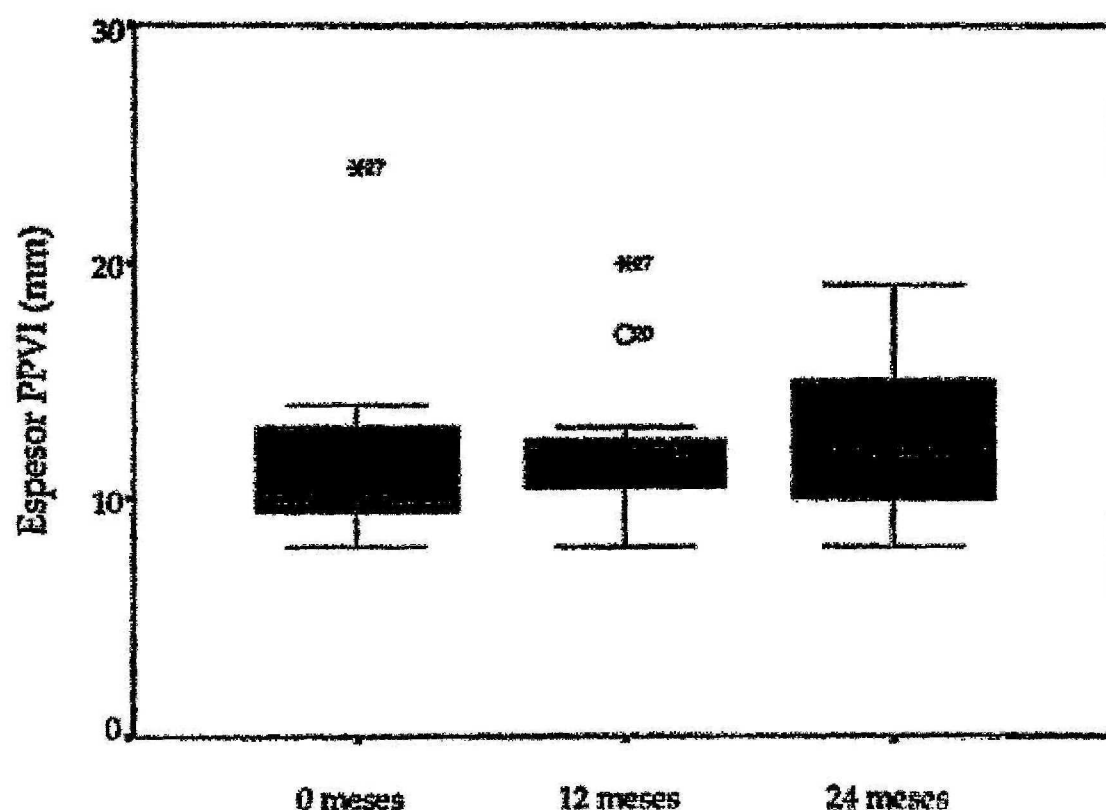


Fig 39.- Evolución de la masa miocárdica, medida como espesor de la PPVI en 11 pacientes en tratamiento con TSE. PPVI: Pared posterior de ventrículo izquierdo.

Doce pacientes de los 34 que estaban en tratamiento con TSE, necesitaron además medicación concomitante analgésica. De ellos, 8 descendieron o incluso suspendieron esta medicación concomitante.

En cuanto a los efectos adversos relacionados con la TSE, sólo se documentaron nueve episodios en seis pacientes de los 34 que estaban en

tratamiento. Estos efectos adversos fueron en ocho casos leves, y uno moderado, sin necesidad de la suspensión del tratamiento enzimático en ninguno de ellos. Consistieron en dos casos de síntomas pseudogripales, tres con exantema cutáneo y cuatro con mareo e hipotensión arterial.

VI. DISCUSIÓN

La EF es una enfermedad de depósito lisosomal, encuadrada dentro del grupo de enfermedades raras, por su baja frecuencia. Y es que, hasta ahora, el único estudio clínico de pacientes con 24 casos de EF publicado en España es el de Barba *y cols* (13). En nuestro trabajo estudiamos la expresividad clínico-biológica de la mayor serie de enfermos con Fabry en España (un total de 49 casos) y la respuesta al tratamiento de sustitución enzimática.

VI.1.- DEMOGRAFÍA Y EXPRESIVIDAD CLÍNICO-BIOLÓGICA Y GENÉTICA

En cuanto al primer gran apartado de este estudio, hay importantes puntos a destacar. Los datos demográficos que hacen referencia a la distribución por edad y sexo son bastante parecidos a los encontrados en series internacionales con mayor número de pacientes, como la de Mehta *y cols* (84), en la que evalúan las manifestaciones clínicas en más de 360 pacientes. En este artículo, se analizaron los datos de 201 varones (55 %) y de 163 mujeres (45 %), con una media de edad de 38,16 años; estos datos son muy similares a los de nuestro trabajo, con 53 % de varones y 47 % de mujeres, con una media de edad de 36,73 años. Datos más recientes, como los comunicados en la última reunión de FOS en 2005 (Forum Internacional en Valencia), con 688 pacientes, ponen de

manifiesto que el 48 % de ellos eran varones y el 52 %, mujeres; es decir, se advierte una tendencia a aumentar el número de mujeres diagnosticadas de EF.

La forma de comienzo fue multisintomática en prácticamente todos los casos. La manifestación inicial más frecuente fue el dolor neuropático, tanto en forma de crisis de dolor, como dolor crónico. Le sigue en frecuencia la presencia de angioqueratomas, sobre todo en el sexo masculino. Estos datos coinciden con los observados por MacDermot *y cols* (28, 29), ya que las manifestaciones más tempranas son el dolor neuropático en ambos sexos, y los angioqueratomas en el sexo masculino, debido a su baja prevalencia entre las mujeres. Es posteriormente, en el curso natural de la enfermedad, cuando aparecen otras manifestaciones con mayor morbimortalidad, como la afectación renal, cardíaca o cerebrovascular.

En nuestra casuística, llama la atención un intervalo de tiempo desde que aparecen los síntomas (a los 14 años) hasta el diagnóstico, de casi 12 años, lo que va fuertemente ligado a la frecuencia de diagnósticos previos erróneos, sobre todo, los síndromes relacionados con fiebre y dolor articular, como la fiebre reumática (en cuatro casos), las mialgias, la polimiositis (en tres casos) y, por supuesto, diagnósticos basados en hallazgos no sólo clínicos sino también biológicos, como nefropatía no filiada (en tres casos). Estos resultados obtenidos

en nuestro medio, también corroboran los hallados por Mehta y cols (84), que encuentran una media de retraso en el diagnóstico desde la aparición de los síntomas de 14,8 años, con una edad de inicio de los síntomas de 11 años. En este trabajo, además, los errores diagnósticos más frecuentes fueron: enfermedad reumatológica o fiebre reumática (39 %), y artritis (15 %).

Estos resultados constituyen una llamada de atención a los clínicos que atiendan a pacientes con "enfermedades" ya diagnosticadas y cuya evolución no es todo lo favorable que cabría esperar y, más aún si aparecen complicaciones no explicadas desde esa enfermedad.

En algunos casos, se llegó al diagnóstico a través del estudio genético a los familiares. Y se observó que, con una anamnesis dirigida, también estos familiares aparentemente asintomáticos, tenían manifestaciones de la enfermedad.

Las manifestaciones clínico-biológicas más recogidas son el dolor neuropático, ya sea en forma de crisis de dolor o como dolor crónico, que es casi una constante en más del 60 % de los pacientes y los angioqueratomas, en aproximadamente el 50 %. Esto también coincide con los resultados de otros autores que han analizado estas variables (84), advirtiendo dolor neuropático en

casi el 80 % de los casos evaluados, y angioqueratomas, en el 65 %. Es decir, hay coincidencia en que son estas manifestaciones (dolor y lesiones cutáneas) las que más se repiten, aunque son algo más frecuentes en series con mayor número de pacientes.

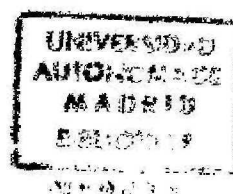
Por tanto, con la presencia de estas dos manifestaciones clínicas, parece inexcusable que entre las sospechas diagnósticas iniciales, no se incluya a la EF.

Es reseñable que la presencia de angioqueratomas, por su frecuencia en esta enfermedad, sobre todo en el sexo masculino, se ha considerado como marcador clínico, de pronóstico, incluso de respuesta al tratamiento con TSE; pero diversos estudios, el más reciente es el de Ries y cols (85), no han conseguido demostrar este significado.

Otras afectaciones relativamente frecuentes que hemos encontrado, son: la anhidrosis/hipohidrosis, córnea verticillata, intolerancia al calor o al frío y dolor abdominal, todas ellas presentes en aproximadamente un tercio de los enfermos. Por tanto, la expresividad clínica recogida en esta población con EF en España tiene un perfil similar al descrito como característico de esta entidad (22).

Los resultados obtenidos de los datos bioquímicos y hematológicos analizados a lo largo de al menos 24 meses, ponen de manifiesto que no hubo diferencias significativas entre los distintos momentos del seguimiento (de forma basal, a los 12 meses y a los 24 meses). Sin embargo, sí hay una tendencia a la disminución en las cifras de creatinina sérica y de FGR, lo que podría estar influenciado por el grupo de pacientes en tratamiento con TSE. Hay datos de seguimiento a 24 meses de las cifras de proteinuria en 13 pacientes, con medias en cada momento de la evaluación, anormalmente elevadas. Esto apoya los datos documentados y publicados por Mehta y cols (84) en los que la presencia de proteinuria se observó en casi el 40 % de los casos.

En cuanto a las cifras de hemoglobina, hay un estudio reciente, de Kleinert y cols (86), en el que se observa una alta prevalencia de anemia entre los pacientes con EF analizados (34%, de 345 pacientes), con una media global en las cifras de hemoglobina de 13 g/dl. Sin embargo, durante el seguimiento a dos años en los pacientes españoles, esas cifras se mantuvieron en todo momento con medias por encima de 13,50 g/dl. Es probable que la insuficiencia renal que presentaban algunos pacientes fuera un factor determinante para el desarrollo de anemia.



Los valores encontrados en los enfermos de Fabry en España en relación con el perfil lipídico son, en líneas generales, mejores que los que cabría esperar para su edad y sexo (87), independientemente de la EF. Esto podría explicarse por la denominada "dieta mediterránea", rica en grasas poliinsaturadas. Aunque, si tratamos de enmarcarlo en el contexto de la EF, sobre todo la cifra de triglicéridos (medias en torno a 85 mg/dl), en trabajos previos de nuestro grupo apuntamos como hipótesis que justificaran estos resultados tanto la lipiduria, como el aumento del catabolismo lipídico (88).

Las técnicas de imagen evaluadas de forma global en todos los enfermos de la muestra han sido el ecocardiograma, para valorar la presencia o no de HVI, y el grado de la misma; y la RMN, con el fin de detectar lesiones isquémicas en la sustancia blanca, características de la EF (89). En cuanto a los datos ecocardiográficos, analizamos sólo la evolución a dos años de aquellos pacientes que tuvieran ecocardiogramas a los 0, 12 y 24 meses de seguimiento, independientemente de si estaban recibiendo o no TSE. Esta estricta limitación condicionó que el número de enfermos a analizar fuera de menos de un tercio de los pacientes incluidos en el estudio. Y no se observaron diferencias significativas en los pacientes, en las distintas etapas de la evaluación. Actualmente, se están desarrollando técnicas más específicas para medir la afectación cardíaca, incluso antes de que el ecocardiograma convencional

objetivo HVI. Zamorano y cols (90) están investigando en este campo desde hace varios años. La técnica se realiza mediante ecocardiografía doppler tisular, con la que se puede detectar disminución en la velocidad sistólica y diastólica de contracción y relajación de las fibras del miocardio, como alteración precoz y previa a la HVI, no sólo en la EF, sino en otras muchas patologías. Se ha puesto en marcha en España un proyecto de investigación en pacientes con EF a los que, no sólo se realiza ecocardiograma convencional, sino también ecografía doppler tisular, con la finalidad de detectar precozmente algún tipo de afectación cardíaca temprana; los resultados iniciales demuestran que hay una considerable frecuencia de pacientes con ecocardiograma normal, pero en los que ya aparece enlentecimiento en la velocidad sistólica y diastólica en el miocardio. Un grupo investigador italiano, analizó y comparó los eco-doppler tisulares en tres grupos de pacientes (con 10 casos en cada grupo): un primer grupo de pacientes con EF, con HVI diagnosticada por ecocardiograma convencional, un segundo grupo de pacientes con EF sin HVI, y un tercer grupo con controles sanos. Y advirtieron alteraciones en el doppler tisular no sólo en los 10 pacientes con HVI, como cabría esperar, sino también en seis pacientes del grupo de enfermos de Fabry sin aparente HVI (91). Las implicaciones posteriores de estos hallazgos en el manejo de los enfermos con Fabry, están aún por definirse.

Con relación a las lesiones cerebrales en la sustancia blanca en la EF, es bien conocido que la mejor técnica para evaluarlas es la RMN (92). En nuestro trabajo, esta técnica se ha llevado a cabo en 17 casos, ya que las Guías Clínicas actuales recomiendan su realización, al menos de forma basal, en enfermos con Fabry (93). En los resultados obtenidos, en seis casos (35,3 %), se ha documentado la presencia de lesiones isquémicas en la sustancia blanca, una cifra sensiblemente inferior a la encontrada por Fellgiebel *y cols* (89), con un 47 %. Probablemente esto sea debido al escaso número de pacientes a los que se ha realizado RMN cerebral en nuestra población. Es interesante destacar que la EF debe ser tomada en cuenta como causa de enfermedad cerebrovascular en población menor de 55 años. En el presente trabajo, hemos recogido 5 casos de enfermedad cerebrovascular (tres AIT, dos ictus), con una media de edad de estos pacientes de 56,2 años. Contemplando esta hipótesis, Rolfs *y cols* (94) han analizado la prevalencia de EF en pacientes entre 18 y 55 años con ictus criptogénico; y han observado que el 4,9 % de los varones y el 2,4 % de las mujeres con ictus criptogénico, tienen la EF. Por lo que, según estos hallazgos, podría ser necesario ante pacientes jóvenes con ictus de etiología inexplicada, hacer el diagnóstico de EF, como causa de su patología cerebrovascular, sobre todo si se asocia a proteinuria.

En la evaluación de la calidad de vida, debido a los escasos cuestionarios cumplimentados por los pacientes, sólo pudimos analizar de forma global esta variable, y no como un marcador de respuesta al tratamiento con TSE, realizado recientemente por Hoffmann y cols (95). Sin embargo, y empleando como comparación la calidad de vida en el momento basal de evaluación que determinaron estos autores, observamos una media en el porcentaje de calidad de vida en nuestros pacientes del 67,20 %, frente a un 66 % encontrado por ellos. Estos autores, además, compararon la calidad de vida basal (antes del tratamiento con TSE) en los enfermos con Fabry, con la calidad de vida de la población general de Reino Unido; y observaron que en los pacientes con EF era significativamente peor. Lo que reafirma que esta enfermedad interfiere negativamente en las actividades cotidianas de los que la padecen, de forma sustancial.

En relación con las mutaciones genéticas observadas, en nuestra población de estudio, se objetivó que el perfil genético mayoritario eran mutaciones "missense", es decir, que hay un cambio de un nucleótido por otro para dar lugar a un aminoácido distinto al que correspondería (25), lo que también corroboran otros investigadores como Ashley y cols (96), que en una serie de 20 familias con EF no relacionadas, encuentran mutaciones sobre todo de tipo "missense" (14 de las 20 mutaciones codificadas).

Al analizar la medicación concomitante, destaca el uso de fármacos para el dolor, bien como analgésicos (paracetamol y AINEs, los más empleados) o anticonvulsivantes (gabapentina, carbamazepina). Hay que reseñar que casi un tercio de la población estudiada (14 pacientes), estaba en tratamiento con fármacos antihipertensivos renoprotectores (ya sean ARA-II o IECAs), cuya principal indicación habría sido la afectación renal con proteinuria, más que la HTA per se (sólo está documentada la HTA en siete pacientes). Por lo que esta situación podría llevar a infradiagnosticar algunas enfermedades intercurrentes con riesgo cardiovascular elevado, como la propia HTA, en estos enfermos.

Antes de analizar los resultados de respuesta al tratamiento con TSE, hemos observado que el porcentaje de pacientes tratados en nuestra población es del 69,4%, de los que las dos terceras partes son del sexo masculino. Aunque la tendencia actual es la de ir aumentando el número de mujeres tratadas con TSE, hasta ahora es mayor el número de varones tratados (84). Esto se debe a varios factores; uno de ellos es que históricamente la EF ha sido considerada como hereditaria recesiva ligada al cromosoma X, hasta que Lyon formuló su teoría de la inactivación aleatoria del cromosoma X (23), y, por tanto, las mujeres serían únicamente meras portadoras de la enfermedad; otro es que los ensayos clínicos realizados inicialmente con el enzima de sustitución se

diseñaron sólo con varones; otro factor es que, como comentaremos más adelante, el sexo masculino, en general, tiene formas de afectación más severas que el femenino, que pueden requerir de forma más temprana tratamiento de sustitución. El primero de los factores reseñados es la causa de que, aún en la actualidad, las autoridades sanitarias de algunos países no autoricen el tratamiento con TSE en las mujeres, aunque está demostrado que en el sexo femenino puede haber mujeres severamente afectadas y que pueden beneficiarse de dicho tratamiento (97, 98).

VI.2.- EXPRESIVIDAD CLÍNICA EN EL SEXO FEMENINO

Se ha evaluado de forma aislada a las mujeres de esta población, y destaca una edad de inicio de los síntomas más tardía que la de la población global, con 22,4 años, frente a 14 años de forma conjunta en varones y mujeres, y una edad media al diagnóstico de 32,7 años; es similar esta cifra a la observada por Mehta *y cols* (84) en su trabajo, referente obligado en el análisis demográfico y clínico de esta enfermedad, cuya edad de inicio de los síntomas observada en 165 mujeres es de 22,6 años, con una edad media al diagnóstico de 33,8 años. Esta demora en el diagnóstico de casi 10 años en la mayoría de las series no sólo se explica a través de los diagnósticos previos erróneos, sino también porque en algunas mujeres se hizo el diagnóstico de confirmación como parte del estudio genético a familiares de varones hemicigotos afectados.

La forma de comienzo más frecuente en las mujeres fue también el dolor neuropático, como en la población total con EF en España. No ocurre lo mismo con los angioqueratomas, cuya presencia como forma de presentación en las mujeres de nuestro estudio es rara, lo que coincide con el artículo de MacDermot *y cols* (28), en el que analiza las manifestaciones clínicas en 60

mujeres con EF. Tampoco es una forma de presentación habitual en este grupo de enfermas la cornea verticillata, en contra de lo que clásicamente se ha descrito en relación con la alta prevalencia de cornea verticillata, incluso como único síntoma inicial (39, 99).

Las manifestaciones clínico-biológicas más recogidas en las mujeres de nuestra población en estudio son las neurológicas, en casi un 50 % (principalmente el dolor neuropático), las del sistema músculo-esquelético, en cerca del 40 %, y las cardíacas y gastrointestinales, en el 35 % de las mujeres. Estos resultados contrastan en parte con los publicados por Deegan y cols (100), realizados con una muestra de 303 mujeres con EF; encuentran que, efectivamente lo más frecuente son las manifestaciones neurológicas, pero en un porcentaje sensiblemente mayor que el nuestro (77 %). Lo mismo ocurre con la afectación cardíaca, cuya frecuencia en este estudio es del 59 %. En otros trabajos, con un número de pacientes similar al nuestro, como el de Whybra y cols (42), realizado con 20 mujeres, esta diferencia en la expresividad clínica es aún mayor. En sus resultados, destaca que 18 de las 20 pacientes presentaron dolor neuropático, y 11 pacientes HVI (frente a los resultados de nuestra población: en 11 de 23 se recogieron datos de dolor neuropático, y en sólo tres de 23, hubo signos de HVI).

En las mujeres, como cabría esperar, los niveles de α -galactosidasa A en suero (34,43 %) eran específicamente más altos que en los varones, lo que se explica a partir de las propias características genéticas de la enfermedad: las mujeres afectadas son heterocigotas, con expresividad clínica muy variable, y los varones son hemicigotos, con mayor afectación clínica, consecuencia de un déficit más severo del enzima.

De hecho, al hacer el estudio comparado de la expresividad clínica en ambos sexos, se observa con significación estadística que las mujeres tienen menos manifestaciones clínico-biológicas en términos absolutos, al igual que advierten otros autores (84). Aunque en nuestra serie, estas diferencias son más evidentes.

De forma más concreta, los angioqueratomas, la anhidrosis/hipohidrosis y la pérdida de audición mostraron diferencias estadísticamente significativas, siendo más prevalentes en el sexo masculino. Otras manifestaciones, como la HVI, la presencia de proteinuria o la afectación cerebrovascular también fueron más frecuentes en los varones, aunque sin diferencias significativas; probablemente por el escaso número de pacientes. La mayoría de estas manifestaciones tienen, en el resto de estudios publicados, resultados similares a los encontrados por nosotros (28, 29, 84). Sin embargo, la proporción de

accidentes cerebrovasculares, ya sean ictus o AIT, encontrada por nosotros es de 4:1 (varones:mujeres), lo que contrasta bastante con lo recogido por Mehta y cols (84), que obtienen resultados de afectación cerebrovascular en el 12 % de los varones, frente al 27 % de las mujeres evaluadas en su trabajo.

Es interesante el trabajo de Chimentí y cols (101), en relación a la HVI en mujeres con EF. Realizan estudio tisular y genético para EF en 34 mujeres con edad media de 50 años sin diagnóstico conocido de EF, y a las que se ha detectado HVI mediante ecocardiograma, y advierten que 4 de ellas (12 %) tienen finalmente EF. Por tanto, este estudio pone de manifiesto que hay una prevalencia no desdeñable de pacientes mujeres con EF, cuya única manifestación de la enfermedad sea la HVI; y que, hay que incluir la EF en el diagnóstico diferencial de la HVI, sobre todo cuando ésta no tiene causa conocida aparente.

VI.3.- COMPARACIÓN ENTRE TRATADOS Y NO TRATADOS CON TSE

Se analizaron también las diferencias entre las manifestaciones clínicas de pacientes tratados y no tratados con TSE. Y, como cabría esperar, fue el grupo de los pacientes tratados los que estaban significativamente más afectados, y además tenían significativamente menos actividad enzimática que los no tratados, lo que también puede deberse a que entre los no tratados la proporción de mujeres es mucho mayor (11 mujeres, 4 varones, en los no tratados; 12 mujeres, 22 varones en los tratados) y en ellas la actividad enzimática no es tan baja.

Y es que, hasta el momento, la tendencia actual es a iniciar tratamiento a aquellos pacientes que estén más severamente afectados por la enfermedad; o, desde el punto de vista contrario, en aquellos pacientes asintomáticos o con escasa afectación, la actitud es más expectante. Es decir, no hay establecidos actualmente unos criterios normalizados o unos indicadores clínico-biológicos para iniciar el tratamiento de sustitución enzimática. En esta línea, y siguiendo otros modelos (102), se elaboró en 2004 como Documento de Consenso, con revisión en 2005, una Guía Clínica para el Estudio y Tratamiento de la

Enfermedad de Fabry (93), en que se tratan de establecer unos criterios mayores y menores, basados en las manifestaciones clínico-biológicas de la EF, para iniciar tratamiento con TSE. Los criterios definidos como mayores serían: dolor neuropático intenso que interfiere con la calidad de vida, presencia de proteinuria, FGR anormalmente disminuido, afectación cardíaca, afectación cerebrovascular y biopsia renal compatible con el diagnóstico de la enfermedad. Los criterios menores hacen referencia a otras manifestaciones clínicas que puedan interferir con la calidad de vida (hipoacusia, vértigo, clínica gastrointestinal, astenia intensa, fiebre episódica, enfermedad osteoarticular, retraso del crecimiento en niños, acroparestesias) y la presencia de microalbuminuria. Con estos criterios definidos, se ha recomendado que el tratamiento con TSE debe iniciarse cuando el paciente presente al menos un criterio mayor o dos criterios menores.

En cuanto a las afectaciones concretas de ambos grupos de pacientes, todas ellas eran más frecuentes en los que recibían tratamiento con TSE que en los que no. Aunque no hubo diferencias significativas en algunas manifestaciones, como la insuficiencia renal y la HVI, probablemente por el escaso número de pacientes. Sí hubo diferencias significativas en otras manifestaciones que forman parte de los criterios para la instauración de tratamiento con TSE en la Guía Clínica mencionada antes, como son las crisis de dolor o la proteinuria.

También se observó una prevalencia significativamente mayor de angioqueratomas en los tratados que en los no tratados, pero como ya se ha mencionado previamente, esto no parece tener implicación pronóstica en la evolución de la enfermedad (85).

En la comparación de la evolución en el tiempo de algunos marcadores biológicos, como creatinina sérica, FGR, proteinuria e HVI, en tratados y no tratados con TSE, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos. Es probable que esto sea debido a la selección tan estricta que se hizo, ya que sólo incluimos para analizar aquellos pacientes de los que se dispusiera de datos a los 0, 12 y 24 meses de seguimiento, estuvieran con TSE o no, evitando comparar, en cada momento de evolución, pacientes distintos; esto llevó a que las muestras fueran muy reducidas.

Aunque sí merecen algunas consideraciones: en cuanto a las cifras de creatinina sérica se observa una tendencia al descenso en los pacientes tratados, frente a una tendencia al ascenso en los no tratados, probablemente en los primeros como respuesta favorable a la TSE, y en los segundos como evolución natural de la enfermedad con empeoramiento de la función renal. Con relación a la proteinuria, también la tendencia es, aunque dentro de valores

anormalmente elevados, a disminuir en el grupo de tratados y a aumentar en el de los no tratados, lo que les lleva a que al final del seguimiento (24 meses), la media de la cifra de proteinuria sea ya patológica, lo que se explicaría también como parte de la evolución natural de la EF. Más evidente es la gráfica del espesor de la PPVI, en que hay una clara estabilización en los pacientes en tratamiento con TSE, mientras que en los que no reciben tratamiento con TSE hay un aumento importante en el espesor de la PPVI, sobre todo en el primer año de seguimiento.

En líneas generales, y con la premisa de que habitualmente reciben tratamiento con TSE los que están más afectados por la enfermedad, no sorprende encontrar también diferencias estadísticamente significativas en la calidad de vida percibida por estos pacientes, con mejor puntuación entre los no tratados. Sin embargo, habría sido interesante el estudio comparado de la calidad de vida en la evolución temporal de uno y otro grupo, que no fue posible por no disponer de cuestionarios completados en estos períodos de tiempo. De hecho, los resultados en series más amplias apuntan que la calidad de vida percibida por los pacientes mejora sensiblemente a lo largo del tratamiento con TSE (94).

VI.4.- RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE SUSTITUCIÓN ENZIMÁTICA

Se emplearon como marcadores de respuesta al tratamiento los parámetros más utilizados en los estudios y trabajos publicados hasta ahora, como son las cifras de creatinina sérica, el FGR, la proteinuria y la afectación cardíaca, medida por el espesor de la PPVI (103). Hay que reseñar que sólo se analizó la respuesta al tratamiento en aquellos pacientes tratados de los que disponíamos de datos en los tres períodos de evaluación (basal, 12 y 24 meses), para evitar comparar como medidas repetidas aquellas que realmente no lo fueran.

No se pudieron emplear como marcadores de respuesta al tratamiento otros parámetros, como el dolor (medido por el Cuestionario Breve de Dolor, BPI) o la calidad de vida (medida por el Cuestionario de Calidad de Vida, EQoL); esto se debe, como ya se ha mencionado previamente, a la escasez de cuestionarios rellenos y completados por los pacientes, lo que hace imposible valorar de forma continuada la evolución del dolor y de la calidad de vida en estos pacientes. No obstante, se dispone de datos recientes, como los expresados por Hoffmann *y cols* (94), realizados con datos de FOS internacional, en los que se observa una disminución significativa del dolor en los pacientes tratados con agalsidasa alfa a los dos años de iniciado el tratamiento. Además, también

advierten un aumento significativo en la percepción de calidad de vida de los pacientes al año y a los dos años de tratamiento.

En cuanto a la función renal, no hubo diferencias significativas entre los distintos momentos evolutivos en las cifras de creatinina sérica , ni en el FGR. Aunque sí se observó una tendencia clara a la estabilización, sin empeoramiento de la función renal. Además, la proteinuria mejoró significativamente en los pacientes tratados a los dos años de iniciado el tratamiento; mientras que en la evolución natural de la EF, haya una propensión al empeoramiento de la función renal, con aumento en la excreción de proteínas en la orina, hasta llegar a insuficiencia renal terminal con necesidad de diálisis (40). Los resultados obtenidos en nuestra población al valorar la función renal son prácticamente superponibles a los obtenidos por Beck y cols (103), que analizan la respuesta de la función renal al tratamiento con agalsidasa alfa, mediante la medición del FGR. Y obtienen que el FGR experimenta una estabilización al año y a los dos años de tratamiento con TSE.

Con relación a la afectación cardíaca, no advertimos diferencias significativas en el espesor de la PPVI, marcador de HVI, en los distintos periodos de seguimiento. Es decir, aunque no se observó mejoría, con disminución del espesor de la PPVI, tampoco hubo empeoramiento en la

afectación cardíaca; lo que traduce que la TSE estabiliza la progresión de HVI en estos pacientes. En el trabajo mencionado antes de Beck *y cols* (103), sí obtienen como resultados una tendencia estadísticamente significativa a la disminución en el espesor de la PPVI, con la consiguiente mejoría de la HVI. Probablemente, esta diferencia entre este estudio y el nuestro se deba al escaso número de pacientes de los que ha sido posible disponer de datos ecocardiográficos de forma basal y a los 12 y 24 meses de iniciado el tratamiento.

Sería deseable disponer de más datos acerca de los beneficios del tratamiento con TSE en una determinada población, respecto a otra población homogénea, y con el mismo grado de afectación que los pacientes que estuvieran recibiendo tratamiento, es decir, estudio con diseño de casos y controles. Sin embargo, actualmente, si quisiéramos disponer de un "grupo control", éste estaría compuesto por pacientes con EF que no están en tratamiento enzimático sustitutivo, normalmente porque no lo necesiten, es decir, porque no estén afectados de forma significativa. Esto crearía un sesgo importante, ya que las muestras a comparar (casos y controles) no serían homogéneas. Y es que supondría un problema ético, con los datos que existen actualmente en la literatura, emplear como grupo control a pacientes que reúnan manifestaciones clínico-biológicas suficientes como para beneficiarse del

tratamiento con TSE. Esta es la principal razón por la que, tanto en nuestro estudio, como en otros trabajos que evalúan eficacia del tratamiento sustitutivo, el diseño del estudio no se realiza como casos y controles, sino como evaluación pre y post-tratamiento (94, 103).

Aunque previamente no hay estudios que hayan evaluado la necesidad o no de medicación concomitante analgésica, en nuestro trabajo valoramos este aspecto, observando que las dos terceras partes de los pacientes que tenían medicación analgésica (8 de 12), descendieron o incluso suspendieron esta medicación concomitante, tras iniciar tratamiento con TSE; este hallazgo es, por tanto, un indicador indirecto de mejoría de la percepción del dolor por parte de los pacientes.

La seguridad de la TSE ha sido obviamente evaluada de forma estricta en los ensayos clínicos realizados (75, 76). Además, en el trabajo de Beck y cols (103) también se analizan los efectos adversos relacionados con la TSE, advirtiéndose únicamente reacciones adversas a la medicación en el 12 % de los pacientes analizados (37 de 314). Una proporción cercana a la recogida en nuestra casuística, en la que aparecieron eventos adversos relacionados con la medicación también en el 17 % de los pacientes tratados (6 de 34). Lo más destacado es que, en ningún caso fue necesario suspender el tratamiento

enzimático, ya que en su mayoría fueron reacciones leves a la medicación (síntomas pseudogripales, exantema cutáneo o mareo e hipotensión arterial).

A la vista de la información científica disponible hasta ahora, y la aportada en este trabajo, podemos afirmar que el tratamiento con TSE para los enfermos con Fabry abre una puerta esperanzadora en la evolución y el pronóstico de esta enfermedad. No obstante, es necesario un tiempo más prolongado, y mayor número de pacientes tratados, para valorar si esta terapia supone un aumento en la esperanza de vida de estos enfermos.

VII. CONCLUSIONES

1. Este estudio recoge la serie más numerosa de pacientes con enfermedad de Fabry en nuestro país: en cuatro años se registraron cuarenta y nueve casos en dieciocho familias, repartidos de forma heterogénea por la geografía española, con predominio en Cataluña, Andalucía, Madrid y Asturias.
2. La evaluación de la enfermedad de Fabry requiere de una atención multidisciplinar e integrada, dado que tiene una expresividad clínico-biológica multisistémica en un tercio de los pacientes, con predominio de la afectación en sistema nervioso, corazón, riñón y en órganos sensoriales.
3. La coexistencia de dolor neuropático y angioqueratomas, debe sugerir la presencia en nuestro medio el diagnóstico de enfermedad de Fabry, ya que representa la forma de comienzo más común.
4. La prolongada demora en el diagnóstico de la enfermedad probablemente se deba a la elevada incidencia de diagnósticos previos erróneos, sobre todo patología reumática y síndromes febriles.
5. El perfil genético que predomina en nuestra población es el tipo de mutación "missense".

6. Las mujeres, en contra de lo establecido previamente, no son únicamente portadoras sino que también son enfermas; predominando las formas de expresión moderadas.
7. El tratamiento de sustitución enzimática, en dos años de seguimiento logra detener la progresión de la enfermedad de Fabry, con estabilización de los parámetros empleados como marcadores de respuesta: creatinina sérica, proteinuria, filtrado glomerular renal y espesor de la pared posterior del ventrículo izquierdo.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Birnbaum ZW, Sirken MG. Design of sample surveys to estimate the prevalence of rare diseases: three unbiased estimates. *Vital-Health-Stat-1* 1965;2:1-8.
2. Health promotion and disease prevention Amendments of 1984. *Public Health Law* October 30, 1984;98:551.
3. Report of the National Commission of Orphan Diseases. Commission report. *J Rare Disease* 1996;2:1-45.
4. Escudero Gómez C, Millán Santos I, Posada de la Paz M. Análisis de la producción científica española sobre enfermedades raras: 1999-2000. *Med Clin (Barc)* 2005;125:329-332.
5. Izquierdo Martínez M, Avellaneda Fernández A. Enfoque interdisciplinario de las enfermedades raras: un nuevo reto para un nuevo siglo. *Med Clin (Barc)* 2003;121:299-303.
6. Izquierdo Martínez M, Avellaneda Fernández A. Enfermedades raras. Un enfoque práctico. Instituto de Investigaciones de Enfermedades Raras. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, 2004.
7. Fryer NK, Wuestehube LJ, Schekman R. Vesicle-mediated protein sorting. *Annu Rev Biochem* 1992;61:471-516.
8. Sanjurjo Crespo P. Enfermedad de Fabry. *Med Clin (Barc)* 2004;123:53-54.
9. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999;281:249-254.

10. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, *et al.* The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* 1999;105:151-156.
11. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. α -Galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 8th edition. New York. McGraw-Hill, Inc., 2001:3733-3774.
12. Nakao S, Takenaka T, Maeda M *et al.* An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995;333:288-293.
13. Barba Romero MA, García de Lorenzo y Mateos A, Grupo Español de Estudio del FOS. Enfermedad de Fabry en España. Análisis de 24 casos. *Med Clin (Barc)* 2004;123:57-60.
14. Fabry J. Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae. *Arch Derm Syph* 1898;43:187-200.
15. Anderson W. A case of angiokeratomas. *Br J Dermatol* 1898;10:113-117.
16. Pompei AWM, Ruiter M, Wyers JJG. Angiokeratoma corporis diffusum (universale) Fabry, as a sign of an unknown internal disease: two autopsy reports. *Acta Med Scand* 1947;128:234.
17. Hornbostel H, Scriba K. Zur diagnostik des angiokeratoma corporis Fabry mit kardiovasorenalem symptomenkomplex als phosphatidspeicherungskrankheit durch probeexcision der haut. *Klin Wochenschr* 1953;31:68.

18. Sweeley CC, Klionsky B. Fabry's disease: classification as a sphingolipidosis and partial classification of a novel glycolipid. *J Biol Chem* 1965;238:3148.
19. Opitz JM, Stiles FC, wise D, *et al.* The genetics of angiokeratomas corporis diffusum (Fabry's disease), and its linkage with Xg(a) locus. *Am J Hum Genet* 1965;17:325.
20. Brady RO, Gal AE, Bradley RM, *et al.* Enzymatic defect in Fabry's disease: ceramidetrihexosidase deficiency. *N Engl J Med* 1967;276:1163-1167.
21. Kornreich R, Desnick RJ, Bishop DF. Nucleotide sequence of the human alpha-galactosidase A gene. *Nucleic Acids Res* 1989;17:3301-3302.
22. López Rodríguez M, Gómez Cerezo J, Barbado Hernández FJ. Enfermedad de Fabry: una entidad multidisciplinar con nuevas perspectivas terapéuticas. *Rev Clin Esp* 2003;203:292-295.
23. Lyon MF. X-chromosome inactivation: a repeat hypothesis. *Cytogenet Cell Genet* 1998;80:133-137.
24. Kornreich R, Bishop DF, Desnick RJ. α -Galactosidase A gene rearrangements causing Fabry disease. Identification of short direct repeats at breakpoints in an Alu-rich gene. *J Biol Chem* 1990;265:9319-9326.

25. Rodríguez-Mari A, Coll MJ, Chabas A. Molecular analysis in Fabry disease in Spain: fifteen novel GLA mutations and identification of a homozygous female. *Hum Mutat* 2003;22:258.
26. Sheth KJ, Bernhard GC. The arthropathy of Fabry disease. *Arthritis Rheum* 1979;22:781-783.
27. Rahman AN, Simcone FA, Hackel DB, et al. Angiokeratoma corporis diffusum universale (hereditary dystopic lipidosis). *Trans Assoc Am Physicians* 1961;74:366.
28. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet* 2001;38:769-775.
29. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001;38:750-760.
30. Morgan SH, Crawford MA. Anderson-Fabry disease. *BMJ* 1988;297:872-873.
31. Gemignani F, Marbini A, Bragaglia MM, Govoni E. Pathological Study of the sural nerve in Fabry's disease. *Eur Neurol* 1984;23:173-181.
32. Shelley ED, Shelley WB, Kurczynski TW. Painful fingers, heat intolerance, and telangiectases of the ear: easily ignored childhood signs of Fabry disease. *Pediatr Dermatol* 1995;12:215-219.

33. Rodríguez Salas N, Barbado Hernández FJ, Vázquez Rodríguez JJ, et al. Neuropatía dolorosa. *Rev Clin Esp* 1995;195:267-268.
34. Cable WJ, Kolodny EH, Adams RD. Fabry disease: impaired autonomic function. *Neurology* 1982;32:498-502.
35. McGover MM. Lysosomal storage diseases. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York, NY: McGraw-Hill Interamericana;2004:2548-2552.
36. García-Consuegra J, Padrón M, Jaureguizar E, et al. Priapism and Fabry disease: a case report. *Eur J Pediatr* 1990;149:500-501.
37. Pintos Morell G. Enfermedad de Fabry: reconocimiento en la edad pediátrica. *An Esp Pediatr* 2002;57:45-50.
38. Dirik A, Simsek Y, Pay S, et al. Fabry's disease mimicking familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:787-788.
39. Sher NA, Letson RD, Desnick RJ. The ocular manifestations in Fabry's disease. *Arch Ophthalmol* 1979;97:671-676.
40. Thadhani R, Wolf M, West ML, et al. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney Int* 2002;61:249-255.
41. Shefth K, Thomas JP. Electrocardiograms in Fabry's disease. *Electrocardiology* 1982;15:153-156.
42. Whybra C, Kampmann C, Willers I, et al. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations of disease in females heterozygotes. *J Inherit Metab Dis* 2001;24:715-724.

43. Linhart A, Palecek T, Bultas J *et al.* New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. *Am Heart J* 2000;139:1101-1108.
44. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H *et al.* Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002;105:1407-1411.
45. Altarescu G, Moore DF, Pursley R *et al.* Enhanced endothelium-dependent vasodilatation in Fabry disease. *Stroke* 2001;32:1559-1562.
46. O'Brien BD, Shnitka TK, McDougall R *et al.* Pathophysiologic and ultrastructural basis for intestinal symptoms in Fabry's disease. *Gastroenterology* 1982;82:957-962.
47. Argoff CE, Barton NW, Brady RO, Ziessman HA. Gastrointestinal symptoms and delayed gastric emptying in Fabry's disease: response to metoclopramide. *Nucl Med Commun* 1998;19:887-891.
48. Brown LK, Miller A, Bhuptani A, *et al.* Pulmonary involvement in Fabry disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1004-1010.
49. Rosenberg DM, Ferrans VJ, Fulmer JD *et al.* Chronic airflow obstruction in Fabry's disease. *Am J Med* 1980;68:898-905.
50. Paira SO, Roverano S, Iribas JL, Barcelo HA. Joint manifestations of Fabry's disease. *Clin Rheumatol* 1992;11:562-565.
51. Lien YH, Lai LW. Bilateral femoral head and distal tibial osteonecrosis in a patient with Fabry disease. *Am J Orthop.* 2005;34:192-194.

52. Horiuchi H, Saito N, Kobayashi S *et al.* Avascular necrosis of the femoral head in a patient with Fabry's disease: identification of ceramide trihexoside in the bone by delayed-extraction matrix-assisted laser desorption ionization-time-of-flight mass spectrometry. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1922-1925.
53. Rosenmann E, Kobrin I, Cohen T. Kidney involvement in systemic lupus erythematosus and Fabry's disease. *Nephron* 1983;34:180-184.
54. Arias Martínez N, Barbado Hernández FJ, Pérez Martín G, *et al.* Enfermedad de Fabry asociada a artritis reumatoide. Una encrucijada multisistémica. *An Med Intern (Madrid)* 2003;20:28-30.
55. Aggio M, Martínez P. High prevalence of autoantibodies in Anderson Fabry patients from Argentina. 5th International Symposium on Lysosomal Storage Diseases. Valencia 2005. Abstracts book, poster D8, p. 77.
56. Drachenberg CB, Schweitzer EJ, Bartlett ST, *et al.* Polyarteritis nodosa-like necrotizing vasculitis in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 1993;16:901-902.
57. Sack KE. Cuando la vasculitis no es vasculitis. *Hospital Practice (ed. esp.)* 1994;9:57-61.
58. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, *et al.* Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-192.

59. Lie JT. Vasculitis simulators and vasculitis look-alikes. *Curr Opin Rheumatol* 1992;4:47-55.
60. Grau R. Pseudovasculitis: mechanisms of vascular injury and clinical spectrum. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4:83-89.
61. Altarescu G, Moore DF, Pursley R, et al. Enhanced endothelium-dependent vasodilation in Fabry disease. *Stroke* 2001;32:1559-1562.
62. Janser W, Lentner A, Genzel I. Capillary changes in angiokeratomas corporis diffusum Fabry. *J Dermatol Sci* 1994;7:68-70.
63. Oliva H, Hernando L, Navarro V, Jiménez Díaz C. Ultraestructure of foam cell nephropathy. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 1968;344:257-274.
64. Merello JI, Marigliano N, Del Río G. A propósito de un caso de enfermedad de Fabry. *An Fund Puigvert* 1978;8:102-109.
65. García Ramón RJ, Rosalen R, Chorda D, et al. Angioqueratosis de Fabry. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Clin Esp* 1980;156:207-212.
66. Gamallo B, Vicandi B, Picazo ML, Selgas R. Alteraciones anatomopatológicas en el corazón en la enfermedad de Fabry. Comunicación de un caso. *Rev Esp Cardiol* 1984;37:286-290.
67. Anasagasti I, Yerobi JA, Amato E, Poza J. Fabry's disease. Presentation of a case. *Rev Clin Esp* 1988;182:236.

68. Medin Catoria J, Valbuena Hernández M, Arcas Romero C, et al. Manifestaciones oculares de la enfermedad de Fabry: a propósito de un caso. *Medicina Militar* 1994;50:517-520.
69. Gómez Bleda AB, Rovira Daudi E, Julve Pardo R, Belda Mira A. Broquiolititis obliterante con neumonía organizada en trasplantado renal con enfermedad de Fabry. *Rev Clin Esp* 1999;199:187-188.
70. Hozumi I, Nishizawa M, Ariga T, Miyatake T. Biochemical and clinical analysis of accumulated glycolipids in symptomatic heterozygotes of angiokeratomas corporis diffusum (Fabry's disease) in comparison with hemizygotes. *J Lipid Res* 1990;31:335-340.
71. Rosenberg KM. *Analysis of mutations in the α -galactosidase A gene*. Department of Medical Biochemistry and Genetics, University of Copenhagen, 2000.
72. Ashton-Prolla P, Ashley GA, Giugliani R, et al. Fabry disease: comparison of enzymatic, linkage, and mutation análisis for carrier detection in a family with a novel mutation (30delG). *Am J Med Genet* 1999;84:420-424.
73. Kleijer WJ, Husaarts-Odijk LM, Sachs ES, et al. Prenatal diagnosis of Fabry's disease by direct analysis of chorionic villi. *Prenat Diagn* 1987;7:283-287.

74. Brady RO, Tallman JF, Johnson WG *et al.* Replacement therapy for inherited enzyme deficiency. Use of purified ceramidetrihexosidase in Fabry's disease. *N Engl J Med* 1973;289:9-14.
75. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA *et al.* Enzyme replacement therapy in Fabry disease. *JAMA* 2001;285:2743-2749.
76. Eng CM, Banikazemi M, Goldman P *et al.* A phase ½ clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. *Am J Hum Genet* 2001;68:711-722.
77. www.msc.es/agened/replagal_fabrazyme.asp
78. Hughes DA, Mehta AB. Vascular complications of Fabry disease: enzyme replacement and other therapies. *Acta Paediatr Suppl.* 2005;94:28-33.
79. Sakuraba H, Igarashi T, Shibata T, Suzuki Y. Effect of vitamin E and ticlopidine on platelet aggregation in Fabry's disease. *Clin Genet* 1987;31:349-354.
80. Yoshimitsu M, Sato T, Tao K *et al.* Bioluminescent imaging of a marking transgene and correction of Fabry mice by neonatal injection of recombinant lentiviral vectors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:16909-16914.
81. Park J, Murray GJ, Limaye A *et al.* Long-term correction of globotriaosylceramide storage in Fabry mice by recombinant adeno-associated virus-mediated gene transfer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100:3450-3454.

82. Junge W, Wilke B, Halaba A, Klein G. Determination of reference intervals for serum creatinine, creatinine excretion and creatinine clearance with an enzymatic and a modified Jaffe method. *Clin Chim Acta* 2004;344:137-148.
83. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, *et al.* A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-470.
84. Mehta A, Ricci R, Widmer U, *et al.* Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2004;34:236-242.
85. Ries M, Schiffmann R. Fabry disease: angiokeratoma, biomarker, and the effect of enzyme replacement therapy on kidney function. *Arch Dermatol* 2005;141:904-905.
86. Kleinert J, Dehout F, Schwarting A, *et al.* Anemia is a new complication in Fabry disease: Data from the Fabry Outcome Survey. *Kidney Int* 2005;67:1955-1960.
87. Rifkind BM, Segal P. Lipid Research Clinics Program reference values for hyperlipidemia and hypolipidemia. *JAMA* 1983;250:1869-72.
88. López Rodríguez M, Barbado Hernández FJ, Gómez Cerezo J, *et al.* Hypolipidemia and Fabry disease in FOS Spain: not such a rare

- association. 5th International Workshop on Lysosomal Storage Disorders. Atenas 2005. Abstracts book, poster B7, p. 38.
89. Fellgeibel A, Müller MJ, Mazanek M, *et al.* White matter lesion severity in male and female patients with Fabry disease. *Neurology* 2005;65:600-602.
90. Núñez J, Zamorano JL, Pérez de Isla L, *et al.* Differences in regional systolic and diastolic function by Doppler tissue imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy and hypertrophy caused by hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:717-722.
91. Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, *et al.* Early Detection of Fabry cardiomyopathy by tissue doppler imaging. *Circulation* 2003;107:1978-1984.
92. Crutchfield KE, Patronas NJ, Dambrosia JM, *et al.* Quantitative analysis of cerebral vasculopathy in patients with Fabry disease. *Neurology* 1998;50:1746-1749.
93. GETEF (Grupo para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry). Guía Clínica para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry. Documento de Consenso. Madrid. 2005.
94. Rolfs A, Böttcher T, Zschesche M, *et al.* Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet* 2005;366:1794-1796.
95. Hoffmann B, García de Loarenzo A, Mehta A, *et al.* Effects of enzyme replacement therapy on pain and health related quality of life in patients

- with Fabry disease: data from FOS (Fabry Outcome Survey). *J Med Genet* 2005;42:247-252.
96. Ashley GA, Shabbeer J, Yasuda M, *et al.* Fabry disease: twenty novel alpha-galactosidase A mutations causing the classical phenotype. *J Hum Genet* 2001;46:192-196.
97. Baehner F, Kampmann C, Whybra C, *et al.* Enzyme replacement therapy in heterozygous females with Fabry disease: results of a phase IIIB study. *J Inherit Metab Dis* 2003;26:617-627.
98. Baehner F, Kampmann C, Whybra C, *et al.* Enzyme replacement therapy in heterozygous females with Fabry disease: results of a phase IIIB study. *J Inherit Metab Dis* 2003;26:617-627.
99. Nguyen TT, Gin T, Nicholls K, *et al.* Ophthalmological manifestations of Fabry disease: a survey of patients at the Royal Melbourne Fabry Disease Treatment Centre. *Clin Experiment Ophthalmol* 2005;33:164-168.
100. Deegan P, Baehner AF, Barba-Romero MA, *et al.* Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J Med Genet* 2005 (published online).
101. Chimenti C, Pieroni M, Morgante E, *et al.* Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004;110:1047-1053.
102. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, *et al.* Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for

- diagnosis, management and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003;138:338-346.
103. Beck M, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest* 2004;34:838-844.

Anexo 1.
ABREVIACIONES

SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ACVA.....	Accidente cerebrovascular agudo
Anti-TNF.....	Anti = Tumoral Necrosis Factor
ARA-II.....	Antagonista de los receptores de la angiotensina-II
BPI.....	Brief Pain Inventory (Cuestionario Breve de Dolor)
CHOD/PAP.....	Colesterol esterasa/peroxidasa
C_{pt}.....	Creatinina plasmática
DE.....	Desviación estándar
EF.....	Enfermedad de Fabry
EQoL.....	Euroquality of Life (Eurocalidad de Vida)
ER.....	Enfermedades raras
FGR.....	Filtrado glomerular renal
FOS.....	Fabry Outcome Survey (Estudio de Resultados Fabry)
GPO/PAP.....	Lipasa glicerol kinasa
HDL.....	High Density Lipoprotein (Lipoproteína de alta densidad)
HVI.....	Hipertrofia de ventrículo izquierdo
IECA.....	Inhibidores del enzima conversor de la angiotensina
LDL.....	Low Density Lipoprotein (Lipoproteína de baja densidad)

MDRD.....	Modification of Diet in Renal Disease (Modificación de la dieta en la enfermedad renal)
NS.....	No significativo
PPVI.....	Pared posterior del ventrículo izquierdo
RMN.....	Resonancia magnética nuclear
TSE.....	Terapia de sustitución enzimática
UAM.....	Universidad Autónoma de Madrid
VI.....	Ventrículo izquierdo

ABREVIATURAS

<i>cols</i>	Colaboradores
Dr.....	Dector
Fig.....	Figura
GAL.....	Galactosidasa
Gb3.....	Globotriaosilceramida
Nº.....	Número
Prof.....	Profesor

SÍMBOLOS

dl.....	Decilitro
g.....	Gramo
h.....	Hora
Kg.....	Kilogramo
l.....	Litro
µg.....	Microgramo
mg.....	Miligramo
ml.....	Mililitro
mm.....	Milímetro
min.....	Minuto

Anexo 2.
MODELO PROTOCOLO
FOS NACIONAL

PATIENT INITIALS

PATIENT NUMBER

ENTRY INTO FOS



BACKGROUND INFORMATION

DIAGNOSIS OF FABRY DISEASE

Does the patient have (or had) any Fabry related symptoms? ☐

Age at onset of symptoms yrs

First suspended

Age at diagnosis

HOW WAS DIAGNOSIS CONFIRMED?

☐ 1). AlfaGal

☐ 2). Gb₃

☐ 3). Any biopsy made?

☐ 4). Mutation

☐ Kidney ☐ Heart ☐ Skin

Other:

Blood group

PREVIOUS DIAGNOSIS

☐ Anorexia

☐ Fibromyalgia syndrome

☐ Osler's disease

☐ Arthritis

☐ Granulomatosis

☐ Poliomyelitis

☐ Churg Strauss syndrome

☐ Haemangiomas

☐ Rheumatic fever

☐ Dermatomyositis

☐ Menière's disease

☐ Rheumatic disease

☐ Diabetes insipidus

☐ Metabolic myopathy Other:

☐ Erythromyalgia

☐ Neuropsychologic disorder

FAMILY HISTORY OF FABRY DISEASE

☐ Mother

☐ Aunt

☐ Cousin (F)

☐ Father

☐ Uncle

☐ Cousin (M)

☐ Brother

☐ Maternal predecessor (F)

☐ Grandchildren (F)

☐ Sister

☐ Maternal predecessor (M)

☐ Grandchildren (M)

☐ Son

☐ Paternal predecessor (F)

Other (F)

☐ Daughter

☐ Paternal predecessor (M)

Other (M)

☐ Nephew (maternal)

☐ Niece (maternal)

☐ Nephew (paternal)

☐ Niece (paternal)

PATIENT INITIALS

PATIENT NUMBER



BACKGROUND INFORMATION

1. Cerebrovascular

	Year of first	Year of last
<input type="checkbox"/> TIA <small>(Transient ischaemic attack)</small>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> PRIND <small>(Prolonged reversible ischaemic neurological disorder, more than 24 hours)</small>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Stroke	<input type="text"/>	<input type="text"/>

2. Neurological

	Give the start date for sign/symptom	If sign/symptom is no longer present give the date when ceased
<input type="checkbox"/> Chronic pain	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Pain attacks	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Syncope	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Anhidrosis	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Hypohidrosis	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Hyperhidrosis	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Seizure disorder	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Postural hypotension	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Temperature insensitivity	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Abnormal reflexes	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Increased reflexes	<input type="text"/>	<input type="text"/>

3. Psychiatric

<input type="checkbox"/> Depression	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Suicide attempt	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Dementia	<input type="text"/>	<input type="text"/>

PATIENT INITIALS

PATIENT NUMBER



BACKGROUND INFORMATION

4. Ear	Start date	Stop date
	Give the start date for sign/symptom	If sign/symptom is no longer present give the date when ceased
<input type="checkbox"/> Tinnitus	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Vertigo	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Sudden deafness	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Hearing impairment	<input type="text"/>	<input type="text"/>

5. Eye	Start date	Stop date
<input type="checkbox"/> Cornea verticillata	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Posterior subcapsular cataract	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Tortuous vessels	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Visual impairment	<input type="text"/>	<input type="text"/>

6. Cardiac	Start date	Stop date
<input type="checkbox"/> Chest pain	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Palpitations	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Dyspnoea	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Syncope	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Fatigue	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> LV hypertrophy	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Myocardial infarction If yes, number of	Year of first <input type="text"/>	Year of last <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Angina	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Heart failure	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Valve disease	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Conduction abnormality	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Arrhythmia	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Congenital heart disease	<input type="text"/>	<input type="text"/>

PATIENT INITIALS

PATIENT NUMBER



BACKGROUND INFORMATION

11. Gastrointestinal	Start date	Stop date
	Give the start date for sign/symptom	If sign/symptom is no longer present give the date when ceased
<input type="checkbox"/> Abdominal pain	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Nausea	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Vomiting	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Diarrhoea	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Constipation	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Gastritis/Ulcer	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Pancreatitis	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Other gastro disorders	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Haemorrhoids	<input type="text"/>	<input type="text"/>

12. Genital	Start date	Stop date
<input type="checkbox"/> Erectile dysfunction	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Priapism	<input type="text"/>	<input type="text"/>

13. Muscular -Skeletal	Start date	Stop date
<input type="checkbox"/> Muscle pain	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Body pain	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Joint pain	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Joint stiffness	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Limb weakness	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Arthropathy	<input type="text"/>	<input type="text"/>

14. Dermatological	Start date	Stop date
<input type="checkbox"/> Angiokeratoma	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Telangiectasia	<input type="text"/>	<input type="text"/>

PATIENT INITIALS

PATIENT NUMBER



BACKGROUND INFORMATION

15. Endocrinological	Start date	Stop date
<input type="checkbox"/> Delayed puberty	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Growth impairment	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Diabetes insipidus	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Give the start date for sign/symptom If sign/symptom is no longer present give the date when ceased

16. General	Start date	Stop date
<input type="checkbox"/> Tumours	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Sexual related problems	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Heat intolerance	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Cold intolerance	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Fever attacks	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Meningitis	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Pneumonia	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Septicemia	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Other infections <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Allergy	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Growth impairment	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Diabetes insipidus	<input type="text"/>	<input type="text"/>

MEDICAL HISTORY PREVIOUS SIGN AND SYMPTOMS

Which of the signs and symptoms lead to the suspicion of Fabry disease?

Which of the signs and symptoms were present at diagnosis?

PATIENT INITIALS

PATIENT NUMBER



BACKGROUND INFORMATION

EARLIER ENZYME REPLACEMENT THERAPY

☐ **Replagal**

☐ **Other**

Onset of therapy

Onset of therapy

Stop of therapy

Stop of therapy

Dose

mg/kg

Dose

mg/kg

Frequency

days

Frequency

days

SUBSTRATE INHIBITION TREATMENT

Previous substrate inhibition treatment ☐ Y/N

PATIENT INITIALS

PATIENT NUMBER



BACKGROUND INFORMATION

HEART SURGERY

☐ If yes, please specify:

Give the start date for sign/symptom

If sign/symptom is no longer present give the date when ceased

☐ Pacemaker

☐ Transplantation

☐ Bypass surgery

☐ PTCA

☐ Valve surgery

☐ Other

Anexo 3.

CONSENTIMIENTO

INFORMADO

Paciente Número: _____

Formulario de Consentimiento Informado del Paciente

Accedo a participar en el FOS de la forma descrita en la hoja de información al Paciente de FOS. Entiendo que la participación en esta recogida de datos es voluntaria y que tengo el derecho a retirarme en cualquier momento. He leído la información aportada y todas mis dudas han sido aclaradas. Accedo a que los datos recogidos, sin mencionar mi nombre, puedan ser transmitidos para su evaluación, almacenamiento y procesamiento electrónico a través de Internet. Entiendo que recibiré una copia de este formulario de consentimiento, que he firmado y del de información al paciente.

Nombre: _____
(paciente o representante legal)

Firma: _____ Fecha: _____
(paciente o representante legal)

Consentimiento Informado del Paciente para la Conservación de las Muestras de Sangre

Accedo a que, una vez al año, me sea extraída una muestra adicional de sangre para futuros análisis de los efectos y seguridad del tratamiento con Replagal. Se me ha informado de que la muestra de sangre será almacenada e identificada sólo con un número codificado. La decisión de analizar las muestras será adoptada por las Juntas Científicas de FOS y sólo se efectuarán análisis relacionados con los efectos y seguridad del tratamiento de Replagal. Tengo el derecho a retirar mi autorización en cualquier momento.

Nombre: _____
(paciente o representante legal)

Firma: _____ Fecha: _____
(paciente o representante legal)

Declaración del médico responsable

Confirmando que el paciente ha sido informado de la naturaleza, significado y consecuencias de esta recogida de datos. La información del paciente fue detallada y entregada con el consentimiento informado.

Nombre: _____
(médico responsable)

Firma: _____ Fecha: _____

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Tratamiento de la Enfermedad de Fabry con agalsidasa alfa (Replagal)

Yo, _____ (nombre y apellidos),

He leído la hoja de información que se me ha entregado acerca del tratamiento

He podido hacer preguntas sobre el tratamiento

He recibido suficiente información sobre el tratamiento

He hablado con: _____ (nombre del médico)

Comprendo que mi participación es voluntaria

Presto libremente mi conformidad para ser tratado

Fecha _____ Firma del participante _____

Fecha _____ Firma del médico responsable _____

Anexo 4.
CUESTIONARIOS DE
ESCALAS DE DOLOR Y
CALIDAD DE VIDA



Fabry Outcome Survey

Español

Local info

ID	
Name	
Replagal	

FOS info

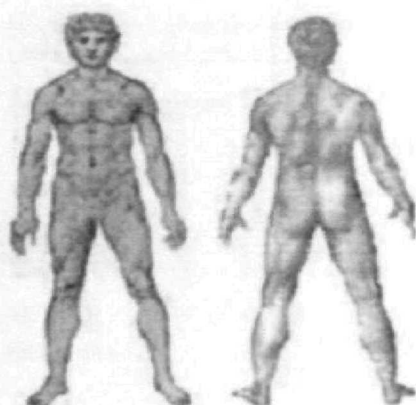
FOS no		Initials	
Family no		Sex	
Birth date		Age	yrs

Cuestionario Breve Para La Evaluación Del Dolor

1. Todos hemos tenido dolor alguna vez en nuestra vida (por ejemplo, dolor de cabeza, contusiones, dolores de dientes). ¿En la actualidad, ha sentido un dolor distinto a estos dolores comunes?

☐ Sí ☐ No

2. Indique en el dibujo, con un lápiz, donde siente el dolor. Indique con una "X" la parte del cuerpo en la cual el dolor es más grave



3. Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad máxima de dolor sentido en las últimas 24 horas.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Ningún Dolor El Peor Dolor Imaginable

4. Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad mínima de dolor sentido en las últimas 24 horas.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Ningún Dolor El Peor Dolor Imaginable

5. Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad media de dolor sentido en las últimas 24 horas.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Ningún Dolor El Peor Dolor Imaginable

6. Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad de su dolor actual

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Ningún Dolor El Peor Dolor Imaginable

7. ¿Qué tratamiento o medicamento recibe para su dolor?

8. ¿En las últimas 24 horas, cuánto alivio ha sentido con el tratamiento o con el medicamento? Indique con un círculo el porcentaje que mejor se adapta a su alivio

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%

Ningún Alivio

Alivio Total

9. Haga un círculo alrededor del número que mejor describe la manera en que el dolor ha interferido, durante las últimas 24 horas, con su

a) Actividad en general

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere									interfiere por Completo	

b) Estado de ánimo

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere									interfiere por Completo	

c) Capacidad de caminar

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere									interfiere por Completo	

d) Trabajo normal (ya sea en casa o afuera)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere									interfiere por Completo	

e) Relaciones con otras personas

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere									interfiere por Completo	

f) Sueño

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere									interfiere por Completo	

g) Capacidad de diversión

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere									interfiere por Completo	

End for martin
Copyright 1991 Charles E. Cousins, Ph.D.
For Release Only



Family Outreach Services



Family Outreach Services

FOS no

Family no

Birth date

Initials

Sex

Age

Yrs

Questionario de Salud (EQ-5D)

Marque con una cruz la respuesta de cada apartado que mejor describe su estado de salud el día de HOY.

1. Movilidad

- ☐ No tengo problemas para caminar
- ☐ Tengo algunos problemas para caminar
- ☐ Tengo que estar en la cama

2. Cuidado Personal

- ☐ No tengo problemas con el cuidado personal
- ☐ Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme
- ☐ Soy incapaz de lavarme o vestirme

3. Actividades Cotidianas

(ej. trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o actividades durante el tiempo libre)

- ☐ No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas
- ☐ Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas
- ☐ Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas

4. Dolor/Malestar

- ☐ No tengo dolor ni malestar
- ☐ Tengo moderado dolor o malestar
- ☐ Tengo mucho dolor o malestar

5. Ansiedad/Depresión

- ☐ No estoy ansioso ni deprimido
- ☐ Estoy moderadamente ansioso o deprimido
- ☐ Estoy muy ansioso o deprimido

Para ayudar a la gente a describir lo bueno o malo que es su estado de salud hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en el cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse

Nos gustaría que nos indicara en esta escala, en su opinión, lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY. Por favor, dibuje una línea desde el casillero donde dice "Su estado de salud hoy" hasta el punto del termómetro que en su opinión indique lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY

Su estado de salud hoy



El mejor estado de salud imaginable

100

900

800

700

600

500

400

300

200

100

0

El peor estado de salud imaginable